

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prevenar 13 инжекционна суспензия  
пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)  
[pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)]

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа:

Пневмококов полизахарид серотип 1 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 1<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 3 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 3<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 4 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 4<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 5 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 5<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 6A <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 6A<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 6B <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 6B<sup>1</sup></i> )	4,4 µg
Пневмококов полизахарид серотип 7F <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 7F<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 9V <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 9V<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 14 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 14<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 18C <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 18C<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 19A <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 19A<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 19F <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 19F<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 23F <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 23F<sup>1</sup></i> )	2,2 µg

<sup>1</sup>Конюгиран с CRM<sub>197</sub> носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат.

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително 32 µg CRM<sub>197</sub> носещ белтък и 0,125 mg алуминий.

### Помощни вещества с известно действие

Prevenar 13 съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всяка доза 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия  
Ваксината представлява хомогенна бяла суспензия.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване, пневмония и остро възпаление на средното ухо, причинено от *Streptococcus pneumoniae*, при кърмачета, деца и юноши на възраст от 6 седмици до 17 години.

Активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване и пневмония, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, при възрастни  $\geq 18$  години и в старческа възраст.

За информация относно предпазване от конкретни пневмококови серотипове вижте точки 4.4 и 5.1.

Използването на Prevenar 13 трябва да се основава на официалните препоръки, като се има предвид рискът от инвазивно заболяване и пневмония при различни възрастови групи, подлежащите съпътстващи заболявания, както и вариабилната епидемиология на серотиповете в различните географски области.

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Имунизационната схема за Prevenar 13 трябва да се основава на официалните препоръки.

### Дозировка

#### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

Препоръчва се кърмачетата, които получават първа доза от Prevenar 13, да завършат курса на ваксинация с Prevenar 13.

#### Кърмачета на възраст 6 седмици-6 месеца

##### *Първична имунизация с три дози*

Препоръчителната имунизационна серия се състои от четири дози, всяка от 0,5 ml. Основната серия при кърмачета се състои от три дози, като първата доза обикновено се прилага на възраст 2 месеца и с интервал от поне 1 месец между дозите. Първата доза може да се приложи най-рано на възраст от шест седмици. Четвъртата (бустер) доза се препоръчва на възраст между 11 и 15 месеца.

##### *Първична имунизация с две дози*

Като алтернативен вариант, когато Prevenar 13 се прилага като част от рутинната имунизационна програма при кърмачета, трябва да се приложи серия от три дози, всяка от по 0,5 ml. Първата доза може да се приложи от 2 месечна възраст, а втората доза – 2 месеца по-късно. Третата (бустер) доза се препоръчва на възраст между 11 и 15 месеца (вж. точка 5.1).

#### Преждевременно родени кърмачета (< 37 гестационна седмица)

При преждевременно родени кърмачета препоръчителната имунизационна серия се състои от четири дози по 0,5 ml. Първичната серия за кърмачета се състои от три дози, като първата доза се прилага на възраст 2 месеца и с интервал от най-малко 1 месец между дозите. Първата доза може да се приложи още на възраст шест седмици. Четвъртата (бустер) доза се препоръчва между 11 и 15 месечна възраст (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Неваксинирани кърмачета и деца на възраст $\geq 7$ месеца

##### *Кърмачета на възраст 7-11 месеца*

Две дози, всяка от по 0,5 ml, с интервал от поне 1 месец между дозите. Трета доза се препоръчва през втората година от живота.

##### *Деца на възраст 12-23 месеца*

Две дози, всяка от по 0,5 ml, с интервал от поне 2 месеца между дозите (вж. точка 5.1).

##### *Деца и юноши на възраст 2-17 години*

Една еднократна доза от 0,5 ml.

#### Схема за ваксиниране с Prevenar 13 за кърмачета и деца, които преди това са били ваксинирани с Prevenar (7 валентна) (*Streptococcus pneumoniae* серотипове 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F)

Prevenar 13 съдържа същите 7 серотипа, включени в Prevenar, като се използва същият носещ белтък CRM<sub>197</sub>.

Кърмачетата и децата, които са започнали имунизация с Prevenar, могат да преминат на Prevenar 13 във всеки един момент от схемата.

#### *Малки деца (12-59 месеца) напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна)*

Малки деца, които се считат за напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна), трябва да получат една доза от 0,5 ml Prevenar 13, за да се изгради имунен отговор към 6-те допълнителни серотипа. Тази доза Prevenar 13 трябва да бъде приложена поне 8 седмици след последната доза Prevenar (7-валентна) (вж. точка 5.1).

#### *Деца и юноши на възраст 5–17 години*

Деца на възраст от 5 до 17 години могат да получат еднократна доза от Prevenar 13, ако те са били ваксинирани преди това с една или повече дози Prevenar. Тази доза Prevenar 13 трябва да се приложи поне 8 седмици след последната доза Prevenar (7-валентна) (вж. точка 5.1).

#### Възрастни $\geq 18$ години и старческа възраст

Една еднократна доза.

Необходимостта от реваксинация с последваща доза Prevenar 13 не е установена.

Независимо от предходния пневмококов ваксинационен статус, ако употребата на 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина се счита за подходяща, трябва да бъде приложен първо Prevenar 13 (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### Специални популации

Индивидите, които имат подлежащи заболявания, предразполагащи ги към инвазивно пневмококово заболяване (като например сърповидно-клетъчна анемия или HIV инфекция), включително ваксинираните преди това с една или повече дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, могат да получат поне една доза Prevenar 13 (вж. точка 5.1).

При индивиди с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ТХСК) препоръчителната имунизационна серия се състои от четири дози Prevenar 13, всяка от които е по 0,5 ml.

Първичната серия се състои от три дози, като първата доза се прилага от 3 до 6 месеца след ТХСК и на интервал от минимум 1 месец между дозите. Препоръчва се прилагане на четвърта (бустер) доза 6 месеца след третата доза (вж. точка 5.1).

#### Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага чрез интрамускулно инжектиране. Предпочитаните места са антеролатералната част на бедрото (*musculus vastus lateralis*) при кърмачета или делтоидният мускул на мишницата при деца и възрастни.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към дифтериен токсоид.

Както и при други ваксини, прилагането на Prevenar 13 трябва да се отложи при лица, страдащи от остро, тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция като простуда обаче не трябва да води до отлагане на ваксинацията.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Prevenar 13 не трябва да се прилага вътресъдово.

Както при всички инжекционни ваксини, за редките случаи на анафилактична реакция след прилагане на ваксината винаги трябва да е осигурено подходящо медицинско лечение и наблюдение.

Тази ваксина не трябва да се прилага като интрамускулна инжекция при индивиди с тромбоцитопения или друго нарушение на кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулно инжектиране, но може да се приложи подкожно, ако потенциалната полза категорично превишава рисковете (вж. точка 5.1).

Prevenar 13 осигурява защита само срещу серотипове на *Streptococcus pneumoniae*, включени във ваксината, и не осигурява защита срещу други микроорганизми, причиняващи инвазивни заболявания, пневмония или възпаление на средното ухо. Както всички други ваксини, така и Prevenar 13 може да не осигури защита за всички индивиди, получаващи ваксината, от пневмококово заболяване. За най-актуалната епидемиологична информация във Вашата страна трябва да се консултирате със съответната национална организация.

При индивиди с нарушена имунна реактивност, независимо дали вследствие на имunosупресивна терапия, генетичен дефект, инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), или други причини, може да се наблюдава по-слабо образуване на антитела в отговор на активната имунизация.

Данни за безопасност и имуногенност са налични за ограничен брой индивиди със сърповидно-клетъчна анемия, HIV инфекция или с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1). Липсват данни за безопасност и имуногенност на Prevenar 13 при индивиди от други специфични имунокомпрометирани групи (напр. злокачествени образувания или нефротичен синдром) и ваксинацията следва да бъде преценявана индивидуално.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80 (вж. точка 2). Полисорбат 80 може да причини реакции на свръхчувствителност.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

При клинични проучвания Prevenar 13 води до имунен отговор към всички тринадесет серотипа, включени във ваксината. Иmunният отговор за серотип 3 след бустер доза не е увеличен над нивата, наблюдавани след имунизационната серия при кърмачета; клиничното значение на това наблюдение за индуцирането на имунологична памет за серотип 3 е неизвестно (вж. точка 5.1).

Частта на отговорилите с функционални антитела (ОРА титри  $\geq 1:8$ ) към серотипове 1, 3 и 5 е висока. Средните геометрични ОРА титри, обаче, са по-ниски, отколкото срещу всеки от останалите допълнителни ваксинални серотипове. Клиничното значение на това наблюдение за протективната ефикасност е неизвестно (вж. точка 5.1).

Ограничени данни показват, че 7-валентният Prevenar (първична имунизация с три дози) индуцира приемлив имунен отговор при кърмачета със сърповидно-клетъчна анемия, с профил на безопасност, подобен на наблюдавания при не-високорискови групи (вж. точка 5.1).

Деца под 2-годишна възраст трябва да се ваксинират с Prevenar 13 съгласно подходящата за възрастта им схема (вж. точка 4.2). Употребата на пневмококова конюгатна ваксина не замества използването на 23-валентни пневмококови полизахаридни ваксини при деца на възраст  $\geq 2$  години със състояния (като например сърповидно-клетъчна анемия, аспленизъм, инфекция с HIV, хронично заболяване или имунокомпрометирани), които ги излагат на по-висок риск от

инвазивно заболяване, причинено от *Streptococcus pneumoniae*. Във всички случаи, когато това се препоръчва, децата в риск на възраст  $\geq 24$  месеца, които са имунизирани по-рано с Prevenar 13, трябва да получат 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Интервалът между 13-валентната пневмококова конюгатна ваксина (Prevenar 13) и 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина трябва да бъде не по-малък от 8 седмици. Няма данни дали използването на 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина при деца, които не са или са имунизирани по-рано с Prevenar 13, може да доведе до по-слаб отговор към следващи дози Prevenar 13.

Потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането в продължение на 48-72 часа трябва да се вземат предвид, когато се прилага първична имунизация на преждевременно родени много преди термина (родени  $\leq 28$  гестационна седмица) и особено при тези с предишна анамнеза за недоразвитие на дихателната система. Тъй като ползата от ваксинирането при тази група новородени е голяма, ваксинирането не трябва да се отменя или отлага.

Очаква се защитата срещу възпаление на средното ухо, причинено от серотипове, съдържащи се във ваксината, да е по-слаба от защитата срещу инвазивно заболяване. Тъй като възпаление на средното ухо се причинява от редица организми, различни от съдържащите се във ваксината пневмококови серотипове, защитата срещу всички възпаления на средното ухо се очаква да е слаба (вж. точка 5.1).

Когато Prevenar 13 се прилага едновременно с Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), честотата на фебрилни реакции е сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на Prevenar (7-валентна) и Infanrix hexa (вж. точка 4.8). При едновременното приложение на Prevenar 13 и Infanrix hexa се наблюдава повишена честота на съобщаване на конвулсии (със или без треска) и епизод на хипотонус-понижена реактивност (ННЕ) (вж. точка 4.8).

Антипиретичното лечение трябва да се започва съгласно националния консенсус за лечение на деца с гърчове или предхождаща анамнеза за фебрилни гърчове, както и при всички деца, получаващи Prevenar 13 едновременно с целоклетъчни ваксини срещу коклюш.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

Prevenar 13 може да се прилага едновременно с всеки от следните ваксинални антигени, било то като моновалентна или комбинирана ваксина: дифтерия, тетанус, ацелуларна или целоклетъчна за коклюш, *Haemophilus influenzae* тип b, инактивиран полиомиелит, хепатит В (вж. точка 4.4 за указанията относно Infanrix hexa), менингококи серогрупа С, морбили, паротид, рубеола, варицела и ротавирусна ваксина.

Prevenar 13 може да се прилага и между 12-23 месеца, съвместно с конюгираната с тетаничен токсин полизахаридна ваксина срещу менингококи серогрупи А, С, W и Y на деца, които са получили подходяща първоначална ваксинация с Prevenar 13 (съгласно местните препоръки).

Данни от постмаркетингово клинично изпитване, оценяващо ефекта от профилактичната употреба на антипиретици (ибупрофен и парацетамол) върху имунния отговор към Prevenar 13, предполагат, че едновременната употреба или употребата в рамките на деня на ваксинацията на парацетамол може да намали имунния отговор към Prevenar 13 след серията в кърмаческа възраст. Отговорът към бустерната доза, приложена на 12-тия месец, е незасегнат. Клиничното значение на това наблюдение е неизвестно.

##### Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Понастоящем няма налични данни по отношение на едновременната употреба с други ваксини.

### Възрастни от 18 до 49 години

Няма налични данни по отношение на едновременната употреба с други ваксини.

### Възрастни на 50 и над 50 години

Prevenar 13 може да бъде прилаган едновременно със сезонната тривалентна инактивирана ваксина срещу грип (TIV).

В две проучвания, проведени при възрастни на 50-59 и 65 години и по-възрастни, е демонстрирано, че Prevenar 13 може да бъде прилаган едновременно с тривалентна инактивирана ваксина срещу грип (TIV). Отговорите към всичките три TIV антигена са сравними при самостоятелно приложение на TIV и едновременно приложение с Prevenar 13.

При едновременно приложение на Prevenar 13 с TIV имунният отговор към Prevenar 13 е по-слаб в сравнение със самостоятелното приложение на Prevenar 13. Това обаче няма дългосрочно въздействие върху нивата на антитела в кръвта.

В трето проучване при възрастни от 50 до 93 години е демонстрирано, че Prevenar 13 може да бъде прилагана едновременно със сезонната квадриливалентна инактивирана противогрипна ваксина (quadrivalent inactivated influenza vaccine, QIV). Имунните отговори към всичките четири щама на QIV са не по-малко ефикасни, когато Prevenar 13 се прилага едновременно с QIV в сравнение със самостоятелното приложение на QIV.

Имунните отговори към Prevenar 13 са не по-малко ефикасни, когато Prevenar 13 се прилага едновременно с QIV в сравнение със самостоятелното приложение на Prevenar 13. Както при едновременното приложение с тривалентни ваксини, имунните отговори към някои пневмококови серотипа са по-ниски, когато двете ваксини се прилагат едновременно.

Едновременната употреба с други ваксини не е проучвана.

Различните инжекционни ваксини трябва винаги да се прилагат на различни места на ваксиниране.

Едновременното приложение на Prevenar 13 и 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина не е проучвано. В клинични проучвания при прилагане на Prevenar 13 една година след 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина имунният отговор е по-слаб за всички серотипове в сравнение с приложението на Prevenar 13 при индивиди, които не са били имунизирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Клиничната значимост на това е неизвестна.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни от употребата на пневмококова 13-валентна конюгатна ваксина при бременни жени. Ето защо употребата на Prevenar 13 трябва да се избягва по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали пневмококовата 13-валентна конюгатна ваксина се екскретира в кърмата.

### Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или косвени увреждащи ефекти по отношение репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Prevenar 13 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от ефектите, упоменати в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“, могат обаче да засегнат временно способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Анализът на честотите на съобщаване в постмаркетинговия период предполага потенциално повишен риск от конвулсии със или без треска и ННЕ, когато се сравняват групи, съобщили за употреба на Prevenar 13 с Infanrix hexa, с такива, съобщили за употреба на Prevenar 13 самостоятелно.

Нежеланите реакции, съобщавани при клинични проучвания или от постмаркетинговия опит, за всички възрастови групи са изброени в този раздел по системно-органен клас, в низходящ ред по отношение на честота и сериозност. Честотата се дефинира, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

Безопасността на ваксината е оценена в различни контролирани клинични проучвания, при които са приложени 14 267 дози на 4 429 здрави кърмачета на възраст от 6 седмици за първата ваксинация и на възраст 11-16 месеца за бустерната доза. При всички проучвания при кърмачета Prevenar 13 е прилаган едновременно с рутинните педиатрични ваксини (вж. точка 4.5).

Безопасността е оценена също и при 354 неваксинирани преди това деца (на възраст от 7 месеца до 5 години).

Най-често съобщаваните нежелани реакции при деца на възраст 6 седмици до 5 години са реакции на мястото на ваксиниране, фебрилитет, раздразнимост, понижен апетит и повишена и/или намалена сънливост.

В клинично проучване при кърмачета на възраст от 2, 3 и 4 месеца съобщенията за треска (температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) са с по-висока честота при кърмачетата, приемали Prevenar (7-валентна) едновременно с Infanrix hexa (28,3% до 42,3%), отколкото при кърмачетата, приемали само Infanrix hexa (15,6% до 23,1%). След бустер доза, приложена на възраст 12 до 15 месеца, се съобщава за треска (температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) при 50,0% от кърмачетата, приемали едновременно Prevenar (7-валентна) и Infanrix hexa, в сравнение с 33,6% от кърмачетата, приемали самостоятелно Infanrix hexa. Тези реакции са били най-често умерени (температури по-ниски или равни на  $39^{\circ}\text{C}$ ) и преходни.

Съобщава се повишение на реакциите на мястото на ваксиниране при деца на възраст над 12 месеца в сравнение с кърмачета по време на първичната имунизация с Prevenar 13.

##### *Нежелани реакции от клинични проучвания*

При клиничните проучвания профилът на безопасност на Prevenar 13 е сходен с този на Prevenar. Следните честоти се основават на нежеланите реакции, оценени при клиничните проучвания с Prevenar 13:

##### Нарушения на имунната система:

Редки: Реакции на свръхчувствителност, включително фациален оток, задух, бронхоспазм

##### Нарушения на нервната система:

Нечести: Гърчове (включително фебрилни гърчове)



Редки: Епизод на хипотонус-понижена реактивност

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: Намален апетит  
Чести: Повръщане; диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Обрив  
Нечести: Уртикария или уртикария-подобен обрив

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Пирексия; раздразнителност; някакъв еритем на мястото на ваксиниране, индурация/подуване или болка/болезнена чувствителност; сомнолентност; лошо качество на съня  
Еритем на мястото на ваксиниране или индурация/подуване 2,5 cm–7,0 cm (след бустер дозата и при по-големи деца [на възраст 2 до 5 години])  
Чести: Пирексия > 39°C; увреждане на движенията в мястото на ваксиниране (поради болка); еритем на мястото на ваксиниране или индурация/подуване 2,5 cm–7,0 cm (след схемата за кърмачета)  
Нечести: Еритем на мястото на ваксиниране, индурация/подуване > 7,0 cm; плач

Допълнителна информация при специални популации:

Апнея при много недоносени кърмачета ( $\leq 28$  гестационна седмица) (вж. точка 4.4).

Деца и юноши на възраст 6 до 17 години

Безопасността е оценена при 592 деца (294 деца на възраст 5 до 10 години, имунизирани преди това с поне една доза Prevenar, и 298 деца на възраст 10 до 17 години, които не са получавали пневмококова ваксина).

Най-честите нежелани събития при деца и юноши на възраст 6 до 17 години са:

Нарушения на нервната система:

Чести: Главоболия

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: Намален апетит  
Чести: Повръщане; диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Обрив; уртикария или уртикария-подобен обрив

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Раздразнителност; еритем на мястото на ваксиниране; втвърдяване/подуване или болка/болезненост; сомнолентност; лошо качество на съня;  
болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране (включително нарушение на движенията)  
Чести: Пирексия

Други нежелани събития, наблюдавани преди това при кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години, може също да са приложими към тази възрастова група, но не са наблюдавани в това проучване вероятно поради малкия размер на извадката.

Допълнителна информация при специални популации

Децата и юношите със сърповидно-клетъчна анемия, HIV инфекция или трансплантация на хемопоетични стволови клетки имат сходни честоти на нежелани реакции, с изключение на

това, че главоболието, повръщането, диарията, пирексията, отпадналостта, артралгията и миалгията са много чести.

#### Възрастни $\geq 18$ години и старческа възраст

Безопасността е оценена в 7 клинични проучвания, включващи 91 593 възрастни от 18 до 101 години. Prevenar 13 е приложен на 48 806 възрастни; 2 616 (5,4%) на възраст от 50 до 64 години и 45 291 (92,8%) на възраст на и над 65 години. Едно от 7-те проучвания включва група възрастни (n=899) от 18 до 49 години, на които е приложен Prevenar 13 и които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. От получените Prevenar 13, 1 916 възрастни са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина поне 3 години преди ваксинирането в проучването и 46 890 не са били ваксинирани с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

По-високата възраст е свързана с тенденция към по-ниска честота на нежелани реакции; възрастните над 65 години (независимо от предшестващия ваксинационен статус) съобщават по-малко нежелани реакции, отколкото по-младите възрастни, като нежеланите лекарствени реакции са най-чести при най-младите възрастни – на 18 до 29 години.

Като цяло категориите по честота са сходни за всички възрастови групи, с изключение на повръщането, което е много често ( $\geq 1/10$ ) при възрастни на 18 до 49 години и често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при всички останали възрастови групи, а пирексията е много честа при възрастни на 18 до 29 години и честа при всички останали възрастови групи. Силна болка/болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране и тежко ограничение на движението на ръката са много чести при възрастни на 18 до 39 години и чести при всички останали възрастови групи.

#### *Нежелани реакции от клиничните проучвания*

Локални реакции и системни събития са търсени ежедневно след всяко ваксиниране в продължение на 14 дни при 6 проучвания и 7 дни в останалото проучване. Следващите честоти се базират на нежеланите реакции, оценени при клиничните проучвания с Prevenar 13 при възрастни.

#### Нарушения на метаболизма и храненето:

Много чести: Намален апетит

#### Нарушения на нервната система:

Много чести: Главоболие

#### Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: Диария; повръщане (при възрастни на 18 до 49 години)

Чести: Повръщане (при възрастни на 50 и повече години)

Нечести: Гадене

#### Нарушения на имунната система:

Нечести: Реакции на свръхчувствителност, включително оток на лицето, задух, бронхоспазм

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много чести: Обрив

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Втрисане; умора; еритем на мястото на ваксиниране; индурация/подуване на мястото на ваксиниране; болка/болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране (силна болка/болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране е много честа при възрастни на 18 до 39 години); ограничение на движението на ръката (тежко ограничение на движението на ръката е много често при възрастни на 18 до 39 години)

Чести: Пирексия (много честа при възрастни на 18 до 29 години)  
Нечести: Лимфаденопатия, локализирана в зоната на ваксиниране

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много чести: Артралгия; миалгия

Като цяло не са наблюдавани значими разлики в честотите на нежеланите реакции при приложение на Prevenar 13 при възрастни, които са били ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина.

*Допълнителна информация при специални популации*

Възрастните с HIV инфекция имат сходни честоти на нежелани реакции, с изключение на това, че пирексията и повръщането са много чести, а гаденето – често.

Възрастните с трансплантация на хемопоеични стволови клетки имат сходни честоти на нежелани реакции, с изключение на това, че пирексията и повръщането са много чести.

По-висока честота на някои от очакваните системни реакции е наблюдавана, когато Prevenar 13 е прилаган едновременно с тривалентна инактивирана ваксина против грип (TIV) в сравнение със самостоятелно прилагане на TIV (главоболие, втрисане, обрив, намален апетит, артралгия и миалгия) или самостоятелно прилагане на Prevenar 13 (главоболие, умора, втрисане, намален апетит и артралгия).

*Нежелани реакции от постмаркетинговия опит с Prevenar 13*

Следните се приемат за нежелани лекарствени реакции на Prevenar 13; тъй като са получени от спонтанни съобщения, честотата не може да бъде определена и поради това се класифицират в категория „с неизвестна честота“.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Лимфаденопатия (локализирана в областта на мястото на ваксиниране)

Нарушения на имунната система:

Анафилактична/анафилактоидна реакция, включително шок; ангиоедем

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Еритема мултиформе

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Уртикария на мястото на ваксиниране; дерматит на мястото на ваксиниране; сърбеж на мястото на ваксиниране; зачервяване

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

## 4.9 Предозиране

Предозирането с Prevenar 13 е малко вероятно поради предлагането му като предварително напълнена спринцовка. При кърмачета и деца се съобщават, обаче, случаи на предозиране на Prevenar 13, дефинирано като приложение на следващите дози по-скоро след предхождащата доза, отколкото се препоръчва. По правило нежеланите събития, съобщавани при предозиране, съответстват на съобщаваните при дози, прилагани по препоръчваните педиатрични схеми за Prevenar 13.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, пневмококови ваксини; АТС код: J07AL02

Prevenar 13 съдържа 7-те пневмококови капсулни полизахариди, които са в Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), плюс 6 допълнителни полизахариди (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), като всички са конюгирани с носещия белтък CRM<sub>197</sub>.

#### Разпространение на заболяването

##### *Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години*

Въз основа на надзора на серотиповете в Европа, извършен преди пускането на Prevenar, се изчислява, че Prevenar 13 покрива 73-100% (в зависимост от държавата) от серотиповете, причиняващи инвазивно пневмококово заболяване (ИПЗ) при деца на възраст под 5 години. В тази възрастова група на серотипове 1, 3, 5, 6A, 7F и 19A се дължат 15,6% до 59,7% от инвазивните заболявания в зависимост от държавата, изследвания времеви период и употребата на Prevenar.

Острото възпаление на средното ухо (ОВСУ) е често срещано детско заболяване с различна етиология. Бактерии може да са причинители на 60-70% от клиничните епизоди на ОВСУ. *S. pneumoniae* е един от най-честите причинители на бактериално ОВСУ в световен мащаб.

Изчислява се, че Prevenar 13 покрива над 90% от серотиповете, причиняващи резистентно на антимикробни средства ИПЗ.

##### *Деца и юноши на възраст 6 до 17 години*

При деца и юноши на възраст от 6 до 17 години честотата на пневмококово заболяване е ниска, въпреки това има повишен риск от заболяемост и смъртност при тези със съпътстващи заболявания.

##### *Възрастни $\geq 18$ години и в старческа възраст*

Пневмонията е най-честата клинична проява на пневмококово заболяване при възрастни.

Съобщената честота на пневмония, придобита в обществото (ППО), и ИПЗ в Европа варира според държавата, увеличава се с възрастта след 50 години и е най-висока при индивиди на възраст  $\geq 65$  години. *S. pneumoniae* е най-честият причинител на ППО и се счита, че отговаря за приблизително 30% от всички случаи на ППО, налагащи хоспитализация при възрастни в развитите държави.

Бактериемичната пневмония (приблизително 80% от ИПЗ при възрастни), бактериемията без огнище и менингитът са най-честите прояви на ИПЗ при възрастни. Въз основа на данните от надзора след въвеждането на Prevenar, но преди въвеждането на Prevenar 13 във ваксинационните програми при деца, пневмококовите серотипове в Prevenar 13 вероятно са отговорни за най-малко 50 - 76% (в зависимост от държавата) от ИПЗ при възрастни.

Рискът от ППО и ИПЗ при възрастни също се увеличава при подлежащи хронични заболявания, по-конкретно анатомична или функционална аспления, захарен диабет, астма, хронично сърдечно-съдово, белодробно, бъбречно или чернодробно заболяване и е най-висок при имunosупресирани, като тези със злокачествени хематологични заболявания или HIV инфекция.

## Клинични проучвания за имуногенност с Prevenar 13 при кърмачета, деца и юноши

Протективната ефикасност на Prevenar 13 срещу ИПЗ не е изследвана. Както се препоръчва от Световната здравна организация (СЗО), оценката на потенциалната ефикасност срещу ИПЗ при кърмачета и малки деца се основава на сравнение на имунните отговори към седемте обичайни серотипа, общи за Prevenar 13 и за Prevenar, за които е доказана протективна ефикасност (за ефикасност на Prevenar (7-валентен) при кърмачета и деца, вж. по-долу). Имуните отговори към допълнителните 6 серотипа също са определени количествено.

### Имуни отговори след първична имунизация с три дози на кърмачета

Проведени са клинични проучвания в голям брой Европейски страни и САЩ с използване на различни схеми на ваксиниране, включително две рандомизирани неинфериорни проучвания (Германия с използване на 2, 3, 4-месечна първична имунизация [006] и САЩ с използване на 2, 4, 6-месечна първична имунизация [004]). В тези две проучвания са сравнени пневмококовите имунни отговори чрез използване на набор от критерии за не по-малка ефективност, включително: процентът на лицата със серумен анти-полизахарид серотип специфичен IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  един месец след първичната имунизация и сравнението на средната геометрична на IgG концентрациите (ELISA GMC), освен това са сравнени титрите на функционални антитела (OPA) между лицата, получаващи Prevenar 13 и Prevenar. За шестте допълнителни серотипа тези стойности са сравнени с най-слабия отговор между всичките седем обичайни серотипове при получилите Prevenar.

Сравненията на имунния отговор при доказване на не по-малка ефективност за проучване 006 на базата на процента кърмачета, постигащи анти-полизахарид IgG концентрации  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , са дадени в Таблица 1. Резултатите за проучване 004 са подобни. Не по-малката ефективност на Prevenar 13 (долна граница на 95% ДИ за процентната разлика на отговорилите при  $0,35 \mu\text{g/ml}$  между групите  $>-10\%$ ) е демонстрирана за всичките 7 общи серотипа, с изключение на серотип 6В в проучване 006 и серотипове 6В и 9V в проучване 004, където за малко не е постигнато. Всичките седем общи серотипа отговарят на предварително дефинираните критерии за не по-малка ефективност за IgG ELISA GMC. Prevenar 13 води до сравними, макар и малко по-ниски нива на антителата, отколкото Prevenar за 7-те обичайни серотипа. Клиничното значение на тези разлики не е известно.

Не по-малката ефективност е постигната за 6-те допълнителни серотипа на базата на процента кърмачета, постигащи концентрации на антитела  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  и сравнение за IgG ELISA GMC в проучване 006 и за 5 от 6-те серотипа, с изключение на серотип 3, в проучване 004. За серотип 3 процентите на получилите Prevenar 13 със серумен IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  са 98,2% (проучване 006) и 63,5% (проучване 004).

<b>Таблица 1: Сравнение на процента на лицата, постигащи концентрации на IgG антителата срещу пневмококови полизахариди <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> след доза 3 от серията за кърмачета – проучване 006</b>			
<b>Серотип</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-валентен Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Разлика (95% ДИ)</b>
<b>Серотипове в Prevenar 7-валентна</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6В	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)
18С	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
<b>Допълнителни серотипове в Prevenar 13</b>			

1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)
* Серотипът в Prevenar с най-ниския процент на отговор е 6B в проучване 006 (87,1%).			

Prevenar 13 води до образуване на функционални антитела към всичките 13 ваксинални серотипа в проучвания 004 и 006. За 7-те общи серотипа няма разлики между групите в процента лица с ОРА титри  $\geq 1:8$ . За всеки от седемте общи серотипа  $> 96\%$  и  $> 90\%$  от получените Prevenar 13 достигат ОРА титър  $\geq 1:8$  един месец след първичната имунизация съответно в проучвания 006 и 004.

За всеки от 6-те допълнителни серотипа Prevenar 13 води до ОРА титри  $\geq 1:8$  в 91,4% до 100% от ваксините един месец след първичната имунизация в проучвания 004/006. Средните геометрични титри на функционалните антитела (ОРА) за серотипове 1, 3 и 5 са по-ниски, отколкото титрите за всеки от другите допълнителни серотипове. Клиничното значение на това наблюдение за протективната ефикасност е неизвестно.

#### Имунни отговори след първична имунизация на кърмачета с две дози

Имуногенността след две дози при кърмачета е изследвана при четири проучвания. Тази част от кърмачетата, постигащи концентрация на IgG срещу пневмококови антикапсулни полизахариди  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  един месец след втората доза, варира от 79,6% до 98,5% за 11 от 13-те ваксинални серотипа. По-малка част от кърмачетата постигат този праг на концентрацията на антителата за серотип 6B (27,9% до 57,3%) и 23F (55,8% до 68,1%) за всички проучвания, използващи 2, 4-месечна схема, в сравнение с 58,4% за серотип 6B и 68,6% за 23F за едно проучване, използващо 3, 5-месечна схема. След бустер дозата всички ваксинални серотипове, включително 6B и 23F, имат имунни отговори в съответствие с адекватното начално имунизиране с първичната имунизация с две дози. При едно проучване в Обединеното кралство отговорите с функционални антитела (ОРА) са сравними за всички серотипове, включително 6B и 23F, в рамената на Prevenar и Prevenar 13 след първичната имунизация на възраст два и четири месеца и след бустер доза на 12-месечна възраст. За получаващите Prevenar 13 процентът на отговорилите с ОРА титър  $\geq 1:8$  е най-малко 87% след имунизационната серия при кърмачета и най-малко 93% след бустер дозата. Средните геометрични ОРА титри за серотипове 1, 3 и 5 са по-ниски, отколкото титрите за всеки от другите допълнителни серотипове. Клиничното значение на това наблюдение е неизвестно.

#### Отговор към бустер дозите след първична имунизация на кърмачета с две и три дози

След бустер дозата концентрациите на антителата се увеличават от нивото преди бустер дозата за всичките 13 серотипа. Концентрациите на антителата след бустер доза са по-високи за 12-те серотипа, отколкото тези, постигнати след първичните имунизации при кърмачета. Тези наблюдения съответстват на адекватно първично имунизиране (индукция на имунологична памет). Имунният отговор за серотип 3 след бустер дозата не се увеличава над нивата, наблюдавани след серията за ваксиниране на кърмачета. Клиничното значение на това наблюдение по отношение на индуцирането на имунологична памет за серотип 3 е неизвестно.

Антитяловите отговори към бустер дозите след първична имунизация с две и три дози на кърмачета са сравними за всички 13 ваксинални серотипа.

При деца на възраст от 7 месеца до 5 години подходящите за възрастта схеми за наваксване на имунизацията (както е описано в точка 4.2) водят до нива на IgG антитела срещу пневмококовите капсулни полизахариди към всеки от 13-те серотипа, които са поне сравними с тези към първичната имунизация с три дози на кърмачета.

Персистирането на антитела и имунологичната памет са оценени в проучване при здрави деца, които са получили еднократна доза от Prevenar 13 поне 2 години, след като са имунизирани преди това или с 4 дози Prevenar, или серия от 3 дози Prevenar, последвана от Prevenar 13 на 12-месечна възраст, или 4 дози Prevenar 13.

Еднократната доза Prevenar 13 при деца на приблизителна възраст 3,4 години, независимо от предходна имунизация с Prevenar или Prevenar 13, предизвиква силен антитяло отговор, както към 7-те общи серотипа, така и към 6-те допълнителни серотипа в Prevenar 13.

От въвеждането на 7-валентния Prevenar през 2000 година данните от наблюдението на пневмококовите заболявания не показват, че имунният отговор, изграден от Prevenar в ранното детство, намалява с течение на времето.

#### Преждевременно родени кърмачета

Безопасността и имуногенността на Prevenar 13, приложен на 2, 3, 4 и 12 месеца, са оценени при приблизително 100 преждевременно родени кърмачета (средна изчислена гестационна възраст (EGA): 31 седмици, диапазон: 26 до 36 седмици) и сравнена с приблизително 100 кърмачета, родени на термина (средна EGA: 39 седмици, диапазон: 37 до 42 седмици).

Имунните отговори при преждевременно родените и доносените кърмачета са сравнени, като е използвана пропорцията от индивиди, достигнали концентрация на пневмококов полизахарид свързващи IgG антитела  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 месец след серията при кърмачета - подходът, използван за сравняване на имуногенността на Prevenar 13 с Prevenar, основан на указанията на СЗО.

При повече от 85% се постига концентрация на пневмококов полизахарид свързващи IgG антитела  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 месец след серията при кърмачета, с изключение на серотипове 5 (71,7%), 6A (82,7%) и 6B (72,7%) в групата на преждевременно родените. За тези 3 серотипа делът на отговорилите сред преждевременно родените е значимо по-нисък, отколкото сред родените на термина. Приблизително един месец след бустерната доза делът на индивидите във всяка група, при които се постига същият този праг на концентрацията на антителата, е  $>97\%$  с изключение на серотип 3 (71% при преждевременно родените кърмачета и 79% при кърмачетата, родени на термина). Не е известно дали имунологичната памет към всички серотипове се индуцира при недоносени кърмачета. Като цяло серотип-специфичните IgG GMC са по-ниски за преждевременно родените, отколкото за родените на термина кърмачета.

След сериите при кърмачета OPA GMT са сходни при недоносени кърмачета, сравнено с кърмачета, родени на термина, освен за серотип 5, при който са по-ниски при недоносените кърмачета. OPA GMT след бустерната доза, сравнени с тези след сериите при кърмачета, са подобни или по-ниски за 4 серотипа (4, 14, 18C и 19F) и са статистически значимо по-високи за 6 от 13-те серотипа (1, 3, 5, 7F, 9V и 19A) при недоносени кърмачета, сравнено с 10 от 13-те серотипа (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A и 23F) при доносени кърмачета.

#### Деца (12-59 месеца), напълно имунизирани с Prevenar (7-валентен)

След приложение на еднократна доза Prevenar 13 на деца (12-59 месеца), които се считат напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна) (първична серия с 2 или с 3 дози плюс бустерна доза), процентът, постигащ серумни нива на IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  и OPA титри  $\geq 1:8$ , е поне 90%. Все пак 3 (серотип 1, 5 и 6A) от 6-те допълнителни серотипа са показали по-ниски IgG GMC и OPA GMT в сравнение с деца, които са получили поне една предходна ваксинация с Prevenar 13. Клиничната значимост на по-ниските GMC and GMT в момента е неизвестна.

#### Неваксинирани деца (12-23 месеца)

Проучванията при неваксинирани деца (12-23 месеца) с Prevenar (7-валентна) показват, че са необходими 2 дози за постигане на концентрации на серумен IgG за 6B и 23F, подобни на тези, индуцирани от серии с 3 дози при кърмачета.

### Деца и юноши на възраст 5 до 17 години

В отворено проучване при 592 здрави деца и юноши, включително такива с астма (17,4%), които може да са предразположени към пневмококова инфекция, Prevenar 13 предизвиква имунни отговори към всичките 13 серотипа. Еднократна доза Prevenar 13 е поставена на деца на възраст 5 до 10 години, ваксинирани преди това с поне 1 доза Prevenar, и деца и юноши на 10 до 17 години, които никога не са получавали пневмококова ваксина.

И при децата на възраст 5 до 10 години, и при деца и юноши на възраст 10 до 17 години, имунният отговор към Prevenar 13 е не по-лош от този към Prevenar за 7-те общи серотипа и този към Prevenar 13 за 6-те допълнителни серотипа, сравнено с имунния отговор след четвъртата доза при кърмачета, ваксинирани на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца, което е измерено чрез серумен IgG

При деца и юноши на възраст 10 до 17 години ОРА GMTs 1 месец след ваксиниране са били не по-лоши от ОРА GMTs в групата 5 до 10 години за 12 от 13-те серотипа (с изключение на серотип 3).

### Имунни отговори след подкожно приложение

Подкожното приложение на Prevenar 13 е оценено в едно несравнително проучване при 185 здрави кърмачета и деца от японски произход, които са получили 4 дози на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца. Проучването показва, че безопасността и имуногенността са като цяло сравними с наблюденията, направени в проучванията на интрамускулното приложение.

### Ефективност на Prevenar 13

#### *Инвазивно пневмококово заболяване*

Данните, публикувани от Public Health England, сочат, че четири години след въвеждането на Prevenar като първична имунизация при кърмачета с две дози и последваща бустерна доза през втората година от живота и при 94% ваксинално покритие, в Англия и Уелс се наблюдава понижение от 98% (95% ДИ 95; 99) на заболяемостта, дължаща се на 7-те ваксинални серотипа. Впоследствие, четири години след преминаването към Prevenar 13, допълнителното понижение на честотата на ИПЗ, причинено от 7-те серотипа в Prevenar, варира от 76% при децата на възраст под 2 години, до 91% при тези на възраст 5-14 години. Отделните понижения за всеки от 5-те допълнителни серотипа в Prevenar 13 (не са наблюдавани случаи на ИПЗ, причинено от серотип 5) по възрастова група са показани в Таблица 2 и варират от 68% (серотип 3) до 100% (серотип 6А) за децата на възраст под 5 години. Значително понижение на честотата се наблюдава и при групите на по-голяма възраст, които не са ваксинирани с Prevenar 13 (индиректен ефект).

<b>Таблица 2: Брой случаи и понижение на честотата на ИПЗ по серотипове през периода 2013/14 спрямо периода 2008/09-2009/10 (2008/10) по възраст в Англия и Уелс</b>									
	<b>&lt;5 годишна възраст</b>			<b>5 до 64-годишна възраст</b>			<b>≥65-годишна възраст</b>		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% понижение на честотата (95% ДИ*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% понижение на честотата (95% ДИ*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% понижение на честотата (95% ДИ*)
<b>Допълнителни серотипове, включени в Prevenar 13</b>									



<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<p>§ Коригирано спрямо дял на серотипизирани проби, липсваща възраст, знаменател, сравнен с периода 2009/10, и спрямо тенденцията в общото инвазивно пневмококово заболяване до 2009/10 (след което не е правена корекция спрямо тенденцията).</p> <p>* 95% ДИ, изведен от интервал на Поасон, основан на свръхразсейване 2,1, наблюдавано при моделирането на данните от 2000-06 относно всякакво ИПЗ преди Prevenar.</p> <p>** <math>p &lt; 0,005</math> за обхващане на 6A, при което <math>p = 0,002</math></p>									

### *Възпаление на средното ухо (BCU)*

В публикувано изпитване, проведено в Израел, в което е използвана първична имунизация с две дози и последваща бустерна доза през втората година от живота, въздействието на Prevenar 13 върху BCU е документирано чрез основана на популацията система за активно наблюдение с култивиране на течност от средното ухо, получена посредством тимпаноцентеза, при деца в Израел на възраст под 2 години с BCU.

След въвеждането на Prevenar и последващото преминаване на Prevenar 13 има спад в честотата от 2,1 до 0,1 случая на 1 000 деца (95%) за серотиповете в Prevenar плюс серотип 6A и спад в честотата от 0,9 до 0,1 случая на 1 000 деца (89%) за допълнителните серотипове 1, 3, 5, 7F и 19A в Prevenar 13. Годишната честота на всички случаи на BCU, причинени от пневмококи, намалява от 9,6 на 2,1 случая на 1 000 деца (78%) между юли 2004 (преди въвеждането на Prevenar) и юни 2013 (след въвеждането на Prevenar 13).

### *Пневмония*

При многоцентрово обсервационно проучване във Франция, сравняващо периодите преди и след преминаването от Prevenar към Prevenar 13, има 16% (от 2 060 на 1 725 случая) понижение на всички случаи на пневмония, придобита в обществото (ППО), в спешните отделения при деца на възраст от 1 месец до 15 години. Пониженията са 53% (от 167 на 79 случая) ( $p < 0,001$ ) за случаите на ППО с плеврален излив и 63% (от 64 на 24 случая) ( $p < 0,001$ ) за микробиологично доказаните случаи на пневмококова ППО. На втората година след въвеждането на Prevenar 13 общият брой случаи на ППИ, причинена от 6-те допълнителни ваксинални серотипа в Prevenar 13, спада от 27 до 7 изолата (74%).

Намалението в случаите на пневмония по всякаква причина е най-отчетливо в по-младата ваксинирана възрастова група с намаление от 31,8% (от 757 на 516 случая) и 16,6% (от 833 на

695 случая) съответно във възрастовите групи <2 години и 2 до 5 години. Честотата при по-големите, предимно неваксинирани деца (>5 години), не се променя в течение на проучването.

При продължаваща система за наблюдение (2004 до 2013 г.) с цел документиране на въздействието на Prevenar и впоследствие на Prevenar 13 върху ПППИ при деца на възраст под 5 години в Южен Израел с използване на първична имунизация с 2 дози и бустерна доза през втората година от живота, има понижение от 68% (95% ДИ 73; 61) на амбулаторните посещения и 32% (95% ДИ 39; 22) на хоспитализациите за алвеоларна ПППИ след въвеждането на Prevenar 13 в сравнение с периода преди да бъде въведен Prevenar.

#### Ефект върху назофарингеално носителство

По време на наблюдаващо проучване във Франция при деца с остър отит на средното ухо са оценени промените в назофарингеалното носителство на пневмококови серотипове след въвеждането на Prevenar (7-валентна) и след това на Prevenar 13. Prevenar 13 значимо намалява назофарингеалното носителство общо на 6-те допълнителни серотипа (и серотип 6С) и поотделно на серотипове 6С, 7F, 19А в сравнение с Prevenar. Намаляване на носителството е наблюдавано също така при серотип 3 (2,5% спрямо 1,1%;  $p=0,1$ ). Не е наблюдавано носителство на серотипове 1 и 5.

Ефектът от ваксинирането с пневмококов конюгат върху назофарингеалното носителство е проучен в Израел при рандомизирано, двойнослепо проучване, при което децата са приемали Prevenar 13 или Prevenar (7-валентен) на възраст от 2, 4, 6 и 12 месеца. Prevenar 13 е намалил значимо новоидентифицираната назофарингеална поява общо на 6-те допълнителни серотипа (и серотип 6С) и по отделно на серотипове 1, 6А, 6С, 7F, 19А в сравнение с Prevenar. Не е наблюдавано понижаване при серотип 3, а за серотип 5 колонизацията е била твърде рядка, за да може да бъде оценено въздействието. При двете ваксинирани групи са наблюдавани сходни честоти на поява в назофаринкса за 6 от оставащите 7 общи серотипа; при серотип 19F е наблюдавано значимо намаление.

При това проучване са документирани понижения на *S. pneumoniae* серотипове 19А, 19F и 6А, нечувствителни към редица антибиотици. Пониженията са в диапазона между 34% и 62% в зависимост от серотипа и антибиотика.

#### Протективна ефикасност на Prevenar (7-валентна ваксина) при кърмачета и деца

Ефикасността на 7-валентен Prevenar е оценена при две големи проучвания – проучването Northern California Kaiser Permanente (NCKP) и проучването Finnish Otitis Media (FinOM). И двете проучвания са рандомизирани, двойнослепи, активно контролирани, при които кърмачетата са рандомизирани да получават Prevenar или контролната ваксина (NCKP, менингококова серогрупа С CRM-конюгатна [MnCC] ваксина; FinOM, хепатит В ваксина) в четиридозова схема на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца. Резултатите за ефикасност от тези проучвания (за инвазивно пневмококово заболяване, пневмония и остро възпаление на средното ухо) са представени по-долу (Таблица 3).

<b>Таблица 3: Обобщение на ефикасността на 7-валентен Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Тест</b>	<b>N</b>	<b>ЕВ<sup>2</sup></b>	<b>95% ДИ</b>
НСКР: ИПЗ <sup>3</sup> от ваксиналните серотипове	30 258	97%	85, 100
НСКР: Клинично доказана пневмония с патологична рентгенография на гръдния кош	23 746	35%	4, 56
НСКР: Остро възпаление на средното ухо (ОВСУ) <sup>4</sup>	23 746	7%	4, 10
Общ брой епизоди		9%	3, 15
Рецидивиращо ОВСУ (3 епизода за 6 месеца или 4 епизода за 1 година)		23%	7, 36
Рецидивиращо ОВСУ (5 епизода за 6 месеца или 6 епизода за 1 година)		20%	2, 35
Тимпаностомия с поставяне на дренаж			
FinOM: ОВСУ	1662	6%	-4, 16
Общ брой епизоди		34%	21, 45
Всички случаи на пневмококово ОВСУ		57%	44, 67
ОВСУ от ваксиналните серотипове			
<sup>1</sup> Според протокола			
<sup>2</sup> Ефикасност на ваксината			
<sup>3</sup> Октомври 1995 год. до 20 Април 1999 год.			
<sup>4</sup> Октомври 1995 год. до 30 Април 1998 год.			

#### Ефективност на Prevenar (7-валентен)

Ефективността (както директен, така и индиректен ефект) на 7-валентния Prevenar срещу пневмококово заболяване е оценена при имунизационни програми както при първична имунизация с три дози, така и при първична имунизация с две дози на кърмачета, всяка от които е с бустер доза (Таблица 4). Вследствие от широкото използване на Prevenar честотата на ИПЗ е последователно и значително занижена.

Като се използва скрининговият метод, ефективността срещу специфични серотипове на 2 дози на възраст под 1 година в Обединеното кралство се изчислява на 66% (-29, 91%) и 100% (25, 100%) съответно за серотип 6В и 23F.

<b>Таблица 4. Обобщение на ефективността на 7-валентен Prevenar при инвазивно пневмококово заболяване</b>			
<b>Държава (година на пускане)</b>	<b>Препоръчвана схема</b>	<b>Понижение на заболеваемостта, %</b>	<b>95% ДИ</b>
Обединено кралство (Англия и Уелс) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 месеца	<u>Ваксинални серотипове:</u> Две дози на възраст под 1 година: 85%	49, 95%
САЩ (2000)	2, 4, 6, + 12-15 месеца	Ваксинални серотипове: 98% Всички серотипове: 77%	97, 99%
Деца < 5 <sup>2</sup>			73, 79%
Възрастни ≥ 65 <sup>3</sup>		Ваксинални серотипове: 76% Всички серотипове: 38%	Няма Няма
Канада (Квебек) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 месеца	Всички серотипове: 73% <u>Ваксинални серотипове:</u> 2-дозова схема за кърмачета: 99% Изпълнена схема: 100%	Няма 92, 100% 82, 100%
<sup>1</sup> Деца < 2-годишна възраст. Изчислена ваксинална ефективност към юни 2008 год. (метод на Врооме).			
<sup>2</sup> Данни от 2005 год.			
<sup>3</sup> Данни от 2004 год.			
<sup>4</sup> Деца < 5-годишна възраст. Януари 2005 год. до декември 2007 год. Все още липсват пълни данни за ефективността за рутинната 2+1 схема.			

### Остро възпаление на средното ухо

Ефективността на Prevenar при схемата 3+1 е наблюдавана също срещу остро възпаление на средното ухо и пневмония след въвеждането му в националната имунизационна програма. При една ретроспективна оценка на голяма застрахователна база данни от САЩ посещенията за ОВСУ са намалели с 42,7% (95% ДИ, 42,4-43,1%), а прескрипциите за ОВСУ – с 41,9%, при деца под 2-годишна възраст в сравнение с изходното ниво преди лицензирането (2004 спрямо 1997-99). При един сходен анализ хоспитализациите и амбулаторните посещения за пневмония от всички причинители намалява съответно с 52,4% и 41,1%. За събитията, които специално са определени като пневмококова пневмония, наблюдаваните намаления на хоспитализациите и амбулаторните посещения са съответно 57,6% и 46,9% при децата под 2-годишна възраст в сравнение с изходното ниво преди лицензирането (2004 спрямо 1997-99). Въпреки че от тези обсервационни анализи не може да се заключи причинно-следствена връзка, тези резултати предполагат, че Prevenar играе важна роля за намаляване на тежестта на лигавичните заболявания (ОВСУ и пневмония) в целевата група.

### Проучване за ефикасност при възрастни на 65 и повече години

Ефикасността срещу ППО и ИПЗ, причинени от ваксиналния тип (ВТ) пневмококи, е оценена в мащабно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (Изпитване на имунизация срещу пневмония, придобита в обществото, при възрастни (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults-CAPiTA*)) в Нидерландия. 84 496 участници на възраст 65 и повече години получават еднократна ваксинация с Prevenar 13 или плацебо при рандомизиране в съотношение 1:1.

Изпитването CAPiTA включва доброволци на възраст  $\geq 65$ , чиито демографски и здравни характеристики може да се отличават от тези на пациентите, които търсят ваксинация.

Първи епизод на пневмония, потвърдена посредством рентгенография на гръдния кош, наложила хоспитализация, е установен при около 2% от тази популация (n=1 814 участници), от които 329 случая са потвърдена пневмококова ППО и 182 случая са ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи, в популацията по протокол и модифицираната intent to treat популация (mITT).

Ефикасност е демонстрирана за първичните и вторичните крайни точки в популацията по протокол (Таблица 5).

Таблица 5: Ефикасност на ваксината (ЕВ) за първичната и вторичната крайна точка на проучването CAPiTA (в популацията по протокол)					
Крайна точка за ефикасност	Случаи			ЕВ (%) (95,2% CI)	p-стойност
	Общо	Група с Prevenar 13	Група с плацебо		
<i>Първична крайна точка</i>					
<b>Първи епизод на потвърдена ППО, причинена от ВТ пневмококи</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Вторични крайни точки</i>					
<b>Първи епизод на потвърдена НБ/НИ<sup>1</sup> ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Първи епизод на ИПЗ-ВТ<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

<sup>1</sup>НБ/НИ – небактериемична/неинвазивна  
<sup>2</sup>ИПЗ-ВТ – инвазивно пневмококово заболяване, причинено от ваксиналния тип пневмококи

Продължителността на протективната ефикасност срещу първи епизод на ППО, причинена от ВТ пневмококи, НБ/НИ ППО, причинена от ВТ пневмококи, както и ИПЗ, причинено от ВТ пневмококи, се запазва през целия 4-годишен период на проучването.

Дизайнът на проучването не включва демонстриране на ефикасност в подгрупите и броят на пациентите на възраст  $\geq 85$  години не е достатъчен, за да се демонстрира ефикасност в тази възрастова група.

Използван е *post-hoc* анализ за изчисляване на следните резултати относно общественото здраве спрямо клинична ППО (както е дефинирана в проучването CAPiTA и въз основа на клиничните находки, независимо от рентгенологичните инфилтрати или етиологичното потвърждение): ефикасност на ваксината (ЕВ), намаление на честотата на заболяемост (НЧЗ) и брой, необходим за ваксиниране (БНВ) (Таблица 6).

НЧЗ, наричано също честота на предотвратимо с ваксината заболяване, е броят на случаите на предотвратимо с ваксината заболяване на 100 000 човекогодишни наблюдение.

В Таблица 6 БНВ е мярка, с която се определя броят на хората, които трябва да бъдат ваксинирани, за да се предотврати един клиничен случай на ППО.

Таблица 6: Ефикасност на ваксината (ЕВ) срещу клинична ППО*							
	Епизоди		Ефикасност на ваксината <sup>1</sup> % (95% CI) (1-странна р-стойност)	Честота на 100 000 човекогодишни наблюдение (ЧГН)		Намаление на честотата на заболяемост <sup>2</sup> (95% CI)	Брой, необходим за ваксиниране <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Плацебо		Prevenar 13	Плацебо		
Анализ на всички епизоди	1 375	1 495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Анализ на първия епизод	1 126	1 214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Пациенти с поне 2 от следните: кашлица; гнойни храчки, температура  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36,1^{\circ}\text{C}$ ; пневмония (аускултаторни находки); левкоцитоза; стойност на С-реактивен протеин  $> 3$  пъти горната граница на нормата; хипоксемия с парциално налягане на кислорода  $< 60$  mm Hg при дишане на стаен въздух.  
<sup>1</sup> За изчисляване на ЕВ е използван регресионен модел на Poisson със случайни ефекти.  
<sup>2</sup> На 100 000 човекогодишни наблюдение. НЧЗ е изчислено като честотата в групата с плацебо минус честотата в групата с ваксината и е математически еквивалентно на  $\text{ЕВ} \times \text{честотата в групата с плацебо}$ .  
<sup>3</sup> Въз основа на 5-годишна продължителност на защитата. БНВ не е коефициент, а посочва броя на предотвратените случаи за определен брой ваксинирани лица. БНВ също така включва продължителността на защитата и е изчислен като  $1$ , разделено на произведението на НЧЗ и продължителността на защитата (или продължителността на изпитването) ( $=1/(\text{НЧЗ} \times \text{продължителност})$ ).

#### Проучвания за имуногенност при възрастни $\geq 18$ години и в старческа възраст

При възрастни не е определен праг на концентрацията на специфичните за всеки серотип пневмококов полизахарид свързващи IgG антитела, осигуряващ протекция. За всички основни клинични изпитвания е използван серотип специфичен опсонофагоцитозен тест (ОРА) като сурогат за оценяване на потенциалната ефикасност срещу инвазивно пневмококово заболяване и пневмония. Изчислени са средно геометричните титри (GMTs) на ОРА, измерен 1 месец след всяка ваксинация. ОРА титрите се изразяват като реципрочната стойност на най-високото серумно разреждане, което намалява преживяемостта на пневмококите с поне 50 %.

Основните проучвания за Prevenar 13 са планирани да покажат, че функционалните ОРА антитяло отговори за 13-те серотипа са не по-малко ефикасни, и за някои серотипове по-добри,

от 12-те серотипа, общи с разрешената за употреба 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] един месец след прилагане на ваксината. Отговорът към серотип 6A, който е уникален за Prevenar 13, е определен чрез доказване на 4-кратно увеличение в специфичния ОРА титър спрямо нивата преди имунизацията.

Проведени са пет клинични проучвания в Европа и САЩ, оценяващи имуногенността на Prevenar 13 при различни възрастови групи, вариращи от 18-95-годишна възраст. Клиничните проучвания с Prevenar 13 в момента предоставят данни за имуногенността при възрастни на и над 18 години, включително възрастни на 65 и повече години, които са ваксинирани преди това с една или повече дози от 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина 5 години преди включването в проучването. Всяко проучване включва здрави възрастни индивиди и имунокомпетентни възрастни със стабилни подлежащи състояния, за които е известно, че предразполагат към пневмококова инфекция (т.е. хронично сърдечно-съдово заболяване, хронична белодробна болест, включително астма, бъбречни нарушения и захарен диабет, хронично чернодробно заболяване, включително алкохолно чернодробно заболяване), и възрастни с рискови фактори, като тютюнопушене и злоупотреба с алкохол.

Имуногенността и безопасността на Prevenar 13 е доказана при възрастни на и над 18 години, включително такива, ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина.

*Възрастни, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина*

В директно сравнително проучване, проведено при възрастни от 60 до 64 години, участниците са получили еднократна доза или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. В същото проучване друга група от възрастни участници от 50 до 59 години и трета група от 18-49 години получават еднократна доза Prevenar 13.

Таблица 7 сравнява ОРА GMTs 1 месец след дозата при 60-64-годишни, на които е приложена или еднократна доза Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, и при 50-59-годишни, на които е приложена еднократна доза Prevenar 13.

<b>Таблица 7: ОРА GMTs при възрастни на 60-64 години, на които е приложен Prevenar 13 или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPSV23), и при възрастни на 50-59 години, на които е приложен Prevenar 13<sup>а,б,в</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13 спрямо</b>	
	<b>50-59 години</b>	<b>60-64 години</b>	<b>60-64</b>	<b>50-59 спрямо</b>		<b>PPSV23,</b>	
	<b>N=350-384</b>	<b>N=359-404</b>	<b>години</b>	<b>60-64</b>		<b>60-64 години</b>	
	<b>N=350-384</b>	<b>N=359-404</b>	<b>N=367-402</b>	<b>години</b>		<b>години</b>	
<b>Серотип</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% ДИ)</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% ДИ)</b>
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2 833	2 062	1 295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4 328	2 593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3 212	1 984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1 520	1 120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1 726	1 164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1 939	1 726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>а</sup> Не по-малката ефикасност е определена при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 0,5.

**Таблица 7: ОРА GMTs при възрастни на 60-64 години, на които е приложен Prevenar 13 или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPSV23), и при възрастни на 50-59 години, на които е приложен Prevenar 13<sup>а,б,в</sup>**

	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 спрямо	
	50-59 години	60-64 години	60-64 години	50-59 спрямо		PPSV23,	
	N=350-384	N=359-404	N=367-402	60-64 години		60-64 години	
Серотип	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% ДИ)	GMR	(95% ДИ)

<sup>б</sup> Статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 1.

<sup>в</sup> За серотип 6A<sup>†</sup>, който е уникален за Prevenar 13, статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 2.

При възрастни на 60-64 години ОРА GMTs за Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от ОРА GMTs за 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина за 12-те общи за двете ваксини серотипа. За 9 серотипа ОРА титрите са статистически значимо по-високи при получилите Prevenar 13.

При възрастни на 50-59 години ОРА GMTs за всички 13 серотипа в Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от отговорите при Prevenar 13 при възрастни на 60-64 години. За 9 серотипа имунните отговори са свързани с възрастта, като възрастните в групата 50-59 години показват статистически значимо по-силни отговори от възрастните на 60-64 години.

При всички възрастни на  $\geq 50$  години, ваксинирани с еднократна доза Prevenar 13, ОРА титрите за серотип 6A са значимо по-високи в сравнение с тези при възрастни на  $\geq 60$  години, които са получили еднократна доза 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

Една година след ваксиниране с Prevenar 13 ОРА титрите спадат, сравнено със стойностите един месец след ваксинацията. Въпреки това, ОРА титрите за всички серотипове се запазват по-високи от изходните нива.

	ОРА GMT на изходно ниво	ОРА GMT една година след Prevenar 13
Възрастни на 50-59 години, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина	5 до 45	20 до 1 234
Възрастни на 60-64 години, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина	5 до 37	19 до 733

Таблица 8 показва ОРА GMTs 1 месец след еднократна доза Prevenar 13 при 18-49-годишни спрямо 60-64-годишни.

**Таблица 8: ОРА GMTs при възрастни на 18-49 години и 60-64 години, на които е приложен Prevenar 13<sup>а,б</sup>**

	18-49 години	60-64 години	18-49 години	
	N=836-866	N=359-404	спрямо	
			60-64 години	
Серотип	GMT <sup>б</sup>	GMT <sup>б</sup>	GMR	(95% ДИ <sup>в</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4 747	2 062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5 746	2 593	2,2	(1,84; 2,67)

<b>Таблица 8: ОРА GMTs при възрастни на 18-49 години и 60-64 години, на които е приложен Prevenar 13<sup>a,б</sup></b>				
	<b>18-49 години N=836-866</b>	<b>60-64 години N=359-404</b>	<b>18-49 години спрямо 60-64 години</b>	
<b>Серотип</b>	<b>GMT<sup>б</sup></b>	<b>GMT<sup>б</sup></b>	<b>GMR</b>	<b>(95% ДИ<sup>в</sup>)</b>
6B	9 813	1 984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3 249	1 120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3 339	1 164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2 983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3 989	1 726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1 580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1 533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1 570	375	4,2	(3,31; 5,31)

<sup>a</sup> Не по-малката ефикасност е определена при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 0,5.

<sup>б</sup> Статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 1.

<sup>в</sup> Доверителните интервали (ДИ) за съотношението представляват обратни трансформации на доверителен интервал, основан на t-разпределението на Стюдънт за средната разлика на логаритмите на параметрите.

При възрастни на 18-49 години ОРА GMTs към всички серотипове в Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от отговорите към Prevenar 13 при възрастни на 60-64 години.

Една година след ваксиниране с Prevenar 13 ОРА титрите спадат, сравнено със стойностите един месец след ваксинацията. Въпреки това, ОРА титрите за всички серотипове се запазват по-високи от изходните нива.

	<b>ОРА GMT на изходно ниво</b>	<b>ОРА GMT една година след Prevenar 13</b>
Възрастни на 18-49 години, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина	5 до 186	23 до 2 948

*Възрастни, ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина*  
Имунните отговори към Prevenar 13 и 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина са сравнени в директно сравнително изпитване при възрастни на  $\geq 70$  години, които са получили еднократна доза пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди ваксинирането в проучването.

Таблица 9 сравнява ОРА GMTs 1 месец след ваксинацията на възрастни на  $\geq 70$  години, ваксинирани преди това с пневмококва полизахаридна ваксина, които са получили еднократна доза или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

<b>Таблица 9: ОРА GMTs при възрастни на <math>\geq 70</math> години, ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина, които са получили или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPSV23)<sup>a,б,в</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>Prevenar ОРА GMT спрямо PPSV23</b>	
<b>Серотип</b>	<b>ОРА GMT</b>	<b>ОРА GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% ДИ)</b>
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)



**Таблица 9: OPA GMTs при възрастни на  $\geq 70$  години, ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина, които са получили или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPSV23)<sup>а,б,в</sup>**

	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>Prevenar OPA GMT спрямо PPSV23</b>	
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1 261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

<sup>а</sup> Не по-малката ефикасност е определена при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 0,5.

<sup>б</sup> Статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 1.

<sup>в</sup> За серотип 6A<sup>†</sup>, който е уникален за Prevenar 13, статистически значимо по-силен отговор е определен, при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 2.

При възрастни, ваксинирани с пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди клиничното проучване, OPA GMTs за Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от отговорите при 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина за 12-те общи серотипа. Нещо повече, в това проучване са демонстрирани статистически значимо по-високи OPA GMTs за 10 от 12-те общи серотипа. Имуните отговори към серотип 6A са статистически значимо по-силни след ваксинацията с Prevenar 13, отколкото след 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

Една година след ваксиниране с Prevenar 13 при възрастни на и над 70 години, които са ваксинирани с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди включване в проучването, OPA титрите спадат сравнено със стойностите един месец след ваксинацията. Въпреки това, OPA титрите се запазват по-високи от изходните нива.

	<b>OPA GMT на изходно ниво</b>	<b>OPA GMT една година след Prevenar 13</b>
Възрастни $\geq 70$ години, ваксинирани с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди включване в проучването	9 до 122	18 до 381

#### Имуни отговори при специални популации

При индивиди с долуописаните състояния има повишен риск от пневмококово заболяване. Не е известно клиничното значение на предизвиканите от Prevenar 13 нива на антителата при посочените специални популации.

#### *Сърповидно-клетъчна анемия*

Проведено е открито проучване с едно рамо във Франция, Италия, Обединено кралство, САЩ, Ливан, Египет и Саудитска Арабия с приложение на 2 дози Prevenar 13 през 6 месеца при 158 деца и юноши на възраст  $\geq 6$  до  $< 18$  години със сърповидно-клетъчна анемия, които са били ваксинирани преди това с една или повече дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина най-малко 6 месеца преди включването им. След първата ваксинация Prevenar 13 води до нива на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством OPA GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с тези преди ваксинацията. След

втората доза имунните отговори са сравними с тези след първата доза. Една година след втората доза нивата на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством ОРА GMT, са по-високи в сравнение с тези преди първата доза от Prevenar 13, с изключение на IgG GMC стойностите за серотипове 3 и 5, които са имали сходни числени стойности.

*Допълнителни данни относно имуногенността на Prevenar (7-валентен): деца със сърповидно-клетъчна анемия*

Имуногенността на Prevenar е изследвана в открито, многоцентрово проучване при 49 кърмачета със сърповидно-клетъчна анемия. Децата са ваксинирани с Prevenar (3 дози през един месец след навършване на 2-месечна възраст), като на възраст 15-18 месеца 46 от тях получават и 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. След първичната имунизация 95,6 % от индивидите имат нива на антитела от най-малко 0,35 µg/ml за всичките седем серотипа в Prevenar. След приложението на полизахаридната ваксина е наблюдавано значимо повишение на концентрациите на антитела срещу седемте серотипа, което предполага, че е била изработена достатъчна имунологична памет.

*HIV инфекция*

Деца и възрастни, неваксинирани преди това с пневмококова ваксина

HIV-инфектирани деца и възрастни със CD4  $\geq$ 200 клетки/ $\mu$ l (средно 717,0 клетки/ $\mu$ l), вирусен товар < 50 000 копия/ml (средно 2090,0 копия/ml) и без активно заболяване, свързано със СПИН, които не са ваксинирани преди това с пневмококова ваксина, получават 3 дози Prevenar 13. Съгласно общите препоръки впоследствие им е приложена еднократна доза от 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Ваксините са прилагани през интервали от 1 месец. Имуните отговори са оценени при 259-270 участници, подходящи за оценка, приблизително 1 месец след всяка доза от ваксината. След първата доза Prevenar 13 води до нива на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством ОРА GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с нивата преди ваксинацията. След втората и третата доза Prevenar 13 имунните отговори са сравними с тези след първата доза или по-високи от тях.

Възрастни, ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина

HIV-инфектирани възрастни  $\geq$  18-годишна възраст със CD4  $\geq$ 200 клетки/ $\mu$ l (средно 609,1 клетки/ $\mu$ l) и вирусен товар <50 000 копия/ml (средно 330,6 копия/ml), които са без активно заболяване, свързано със СПИН, и са били ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, приложена най-малко 6 месеца преди включването им, получават 3 дози Prevenar 13 при включването, 6 месеца и 12 месеца след първата доза Prevenar 13. Имуните отговори са оценени при 231-255 участници, подходящи за оценка, приблизително 1 месец след всяка доза от Prevenar 13. След първата доза Prevenar 13 води до нива на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством ОРА GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с тези преди ваксинацията. След втората и третата доза Prevenar 13 имунните отговори са сравними с тези след първата доза или по-високи от тях. В проучването 162 индивиди са получили една предходна доза 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, 143 индивиди – две предходни дози, и 26 индивиди - повече от 2 предходни дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Участниците, получили две или повече предходни дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, демонстрират сходен имуногенен отговор в сравнение с получилите една предходна доза.

*Трансплантация на хемопоеични стволови клетки*

Деца и възрастни с трансплантация на алогенни хемопоеични стволови клетки (ТХСК) на възраст  $\geq$  2 години в пълна хематологична ремисия на подлежащото заболяване или в случаите на много добра частична ремисия при лимфома и миелома, получават три дози Prevenar 13 с интервал между дозите от минимум 1 месец. Първата доза е прилагана от 3 до 6 месеца след ТХСК. Четвърта (бустер) доза от Prevenar 13 е прилагана 6 месеца след третата доза. Съгласно общите препоръки 1 месец след четвъртата доза Prevenar 13 е приложена еднократна доза от 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Имуните отговори, измерени посредством

IgG GMC, са оценени при 168-211 участници, подходящи за оценка, приблизително 1 месец след ваксинацията. Prevenar 13 води до повишаване на нивата на антителата след прилагането на всяка доза. Имунните отговори след четвъртата доза Prevenar 13 са статистически значимо по-високи при всички серотипове в сравнение с тези след третата доза. При това проучване не са измервани титрите на функционалните антитела (OPA титрите).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане, локална поносимост и репродуктивна токсичност и токсичност по отношение развитието.

# **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

## **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Янтарна киселина  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

За адюванта, вижте точка 2.

## **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Prevenar 13 е стабилен при температури до 25°C в продължение на четири дни. В края на този период Prevenar 13 трябва да бъде използван или изхвърлен. Тези данни са предназначени да насочат медицинските специалисти, в случай на временни отклонения в температурата на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml инжекционна суспензия в предварително напълнена спринцовка (тип I стъкло) с бутало запушалка (несъдържаща латекс хлоробутилова гума) и предпазна капачка за върха (несъдържаща латекс изопрен бромобутилова гума).

Опаковки от 1, 10 и 50 със или без игла.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

При съхранение може да се наблюдават бяла утайка и бистра надутаечна течност. Това не е признак за влошаване на качеството.

Преди прилагане ваксината трябва да се разклати добре, за да се получи хомогенна бяла суспензия, преди да се изтласка въздухът от спринцовката, и да се прегледа визуално за евентуални частици и/или промени във външния вид. Не използвайте, ако съдържанието изглежда различно.

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 09 декември 2009 г.  
Дата на последно подновяване: 18 септември 2014 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prevenar 13 инжекционна суспензия в едnodозов флакон  
пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)  
[pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)]

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа:

Пневмококов полизахарид серотип 1 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 1<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 3 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 3<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 4 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 4<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 5 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 5<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 6A <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 6A<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 6B <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 6B<sup>1</sup></i> )	4,4 µg
Пневмококов полизахарид серотип 7F <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 7F<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 9V <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 9V<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 14 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 14<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 18C <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 18C<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 19A <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 19A<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 19F <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 19F<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 23F <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 23F<sup>1</sup></i> )	2,2 µg

<sup>1</sup>Конюгиран с CRM<sub>197</sub> носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат.

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително 32 µg CRM<sub>197</sub> носещ белтък и 0,125 mg алуминий.

### Помощни вещества с известно действие

Prevenar 13 съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всяка доза 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в едnodозов флакон  
Ваксината представлява хомогенна бяла суспензия.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване, пневмония и остро възпаление на средното ухо, причинено от *Streptococcus pneumoniae*, при кърмачета, деца и юноши на възраст от 6 седмици до 17 години.

Активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване и пневмония, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, при възрастни  $\geq 18$  години и в старческа възраст.

За информация относно предпазване от конкретни пневмококови серотипове вижте точки 4.4 и 5.1.

Използването на Prevenar 13 трябва да се основава на официалните препоръки, като се има предвид рискът от инвазивно заболяване и пневмония при различни възрастови групи, подлежащите съпътстващи заболявания, както и вариабилната епидемиология на серотиповете в различните географски области.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Имунизационната схема за Prevenar 13 трябва да се основава на официалните препоръки.

### Дозировка

#### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

Препоръчва се кърмачетата, които получават първа доза от Prevenar 13, да завършат курса на ваксинация с Prevenar 13.

#### Кърмачета на възраст 6 седмици-6 месеца

##### *Първична имунизация с три дози*

Препоръчителната имунизационна серия се състои от четири дози, всяка от 0,5 ml. Основната серия при кърмачета се състои от три дози, като първата доза обикновено се прилага на възраст 2 месеца и с интервал от поне 1 месец между дозите. Първата доза може да се приложи най-рано на възраст от шест седмици. Четвъртата (бустер) доза се препоръчва на възраст между 11 и 15 месеца.

##### *Първична имунизация с две дози*

Като алтернативен вариант, когато Prevenar 13 се прилага като част от рутинната имунизационна програма при кърмачета, трябва да се приложи серия от три дози, всяка от по 0,5 ml. Първата доза може да се приложи от 2 месечна възраст, а втората доза – 2 месеца по-късно. Третата (бустер) доза се препоръчва на възраст между 11 и 15 месеца (вж. точка 5.1).

#### Преждевременно родени кърмачета (< 37 гестационна седмица)

При преждевременно родени кърмачета препоръчителната имунизационна серия се състои от четири дози по 0,5 ml. Първичната серия за кърмачета се състои от три дози, като първата доза се прилага на възраст 2 месеца и с интервал от най-малко 1 месец между дозите. Първата доза може да се приложи още на възраст шест седмици. Четвъртата (бустер) доза се препоръчва между 11 и 15 месечна възраст (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Неваксинирани кърмачета и деца на възраст $\geq$ 7 месеца

##### *Кърмачета на възраст 7-11 месеца*

Две дози, всяка от по 0,5 ml, с интервал от поне 1 месец между дозите. Трета доза се препоръчва през втората година от живота.

##### *Деца на възраст 12-23 месеца*

Две дози, всяка от по 0,5 ml, с интервал от поне 2 месеца между дозите (вж. точка 5.1).

##### *Деца и юноши на възраст 2-17 години*

Една еднократна доза от 0,5 ml.

#### Схема за ваксиниране с Prevenar 13 за кърмачета и деца, които преди това са били ваксинирани с Prevenar (7-валентна) (*Streptococcus pneumoniae* серотипове 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F)

Prevenar 13 съдържа същите 7 серотипа, включени в Prevenar, като се използва същият носещ белтък CRM<sub>197</sub>.

Кърмачетата и децата, които са започнали имунизация с Prevenar, могат да преминат на Prevenar 13 във всеки един момент от схемата.

#### *Малки деца (12-59 месеца) напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна)*

Малки деца, които се считат за напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна), трябва да получат една доза от 0,5 ml Prevenar 13, за да се изгради имунен отговор към 6-те допълнителни серотипа. Тази доза Prevenar 13 трябва да бъде приложена поне 8 седмици след последната доза Prevenar (7-валентна) (вж. точка 5.1).

#### *Деца и юноши на възраст 5–17 години*

Деца на възраст от 5 до 17 години могат да получат еднократна доза от Prevenar 13, ако те са били ваксинирани преди това с една или повече дози Prevenar. Тази доза Prevenar 13 трябва да се приложи поне 8 седмици след последната доза Prevenar (7-валентна) (вж. точка 5.1).

#### Възрастни $\geq 18$ години и старческа възраст

Една еднократна доза.

Необходимостта от реваксинация с последваща доза Prevenar 13 не е установена.

Независимо от предходния пневмококов ваксинационен статус, ако употребата на 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина се счита за подходяща, трябва да бъде приложен първо Prevenar 13 (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### Специални популации

Индивидите, които имат подлежащи заболявания, предразполагащи ги към инвазивно пневмококово заболяване (като например сърповидно-клетъчна анемия или HIV инфекция), включително ваксинираните преди това с една или повече дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, могат да получат поне една доза Prevenar 13 (вж. точка 5.1).

При индивиди с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ТХСК) препоръчителната имунизационна серия се състои от четири дози Prevenar 13, всяка от които е по 0,5 ml.

Първичната серия се състои от три дози, като първата доза се прилага от 3 до 6 месеца след ТХСК и на интервал от минимум 1 месец между дозите. Препоръчва се прилагане на четвърта (бустер) доза 6 месеца след третата доза (вж. точка 5.1).

#### Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага чрез интрамускулно инжектиране. Предпочитаните места са антеролатералната част на бедрото (*musculus vastus lateralis*) при кърмачета или делтоидният мускул на мишницата при деца и възрастни.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към дифтериен токсоид.

Както и при други ваксини, прилагането на Prevenar 13 трябва да се отложи при лица, страдащи от остро, тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция като простуда обаче не трябва да води до отлагане на ваксинацията.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Prevenar 13 не трябва да се прилага вътресъдово.

Както при всички инжекционни ваксини, за редките случаи на анафилактична реакция след прилагане на ваксината винаги трябва да е осигурено подходящо медицинско лечение и наблюдение.

Тази ваксина не трябва да се прилага като интрамускулна инжекция при индивиди с тромбоцитопения или друго нарушение на кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулно инжектиране, но може да се приложи подкожно, ако потенциалната полза категорично превишава рисковете (вж. точка 5.1).

Prevenar 13 осигурява защита само срещу серотипове на *Streptococcus pneumoniae*, включени във ваксината, и не осигурява защита срещу други микроорганизми, причиняващи инвазивни заболявания, пневмония или възпаление на средното ухо. Както всички други ваксини, така и Prevenar 13 може да не осигури защита за всички индивиди, получаващи ваксината, от пневмококово заболяване. За най-актуалната епидемиологична информация във Вашата страна трябва да се консултирате със съответната национална организация.

При индивиди с нарушена имунна реактивност, независимо дали вследствие на имunosупресивна терапия, генетичен дефект, инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), или други причини, може да се наблюдава по-слабо образуване на антитела в отговор на активната имунизация.

Данни за безопасност и имуногенност са налични за ограничен брой индивиди със сърповидно-клетъчна анемия, HIV инфекция или с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1). Липсват данни за безопасност и имуногенност на Prevenar 13 при индивиди от други специфични имунокомпрометирани групи (напр. злокачествени образувания или нефротичен синдром) и ваксинацията следва да бъде преценявана индивидуално.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80 (вж. точка 2). Полисорбат 80 може да причини реакции на свръхчувствителност.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

При клинични проучвания Prevenar 13 води до имунен отговор към всички тринадесет серотипа, включени във ваксината. Иmunният отговор за серотип 3 след бустер доза не е увеличен над нивата, наблюдавани след имунизационната серия при кърмачета; клиничното значение на това наблюдение за индуцирането на имунологична памет за серотип 3 е неизвестно (вж. точка 5.1).

Частта на отговорилите с функционални антитела (ОРА титри  $\geq 1:8$ ) към серотипове 1, 3 и 5 е висока. Средните геометрични ОРА титри, обаче, са по-ниски, отколкото срещу всеки от останалите допълнителни ваксинални серотипове. Клиничното значение на това наблюдение за протективната ефикасност е неизвестно (вж. точка 5.1).

Ограничени данни показват, че 7-валентният Prevenar (първична имунизация с три дози) индуцира приемлив имунен отговор при кърмачета със сърповидно-клетъчна анемия, с профил на безопасност, подобен на наблюдавания при не-високорискови групи (вж. точка 5.1).

Деца под 2-годишна възраст трябва да се ваксинират с Prevenar 13 съгласно подходящата за възрастта им схема (вж. точка 4.2). Употребата на пневмококова конюгатна ваксина не замества използването на 23-валентни пневмококови полизахаридни ваксини при деца на възраст  $\geq 2$  години със състояния (като например сърповидно-клетъчна анемия, аспленизъм, инфекция с HIV, хронично заболяване или имунокомпрометирани), които ги излагат на по-висок риск от



инвазивно заболяване, причинено от *Streptococcus pneumoniae*. Във всички случаи, когато това се препоръчва, децата в риск на възраст  $\geq 24$  месеца, които са имунизирани по-рано с Prevenar 13, трябва да получат 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Интервалът между 13-валентната пневмококова конюгатна ваксина (Prevenar 13) и 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина трябва да бъде не по-малък от 8 седмици. Няма данни дали използването на 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина при деца, които не са или са имунизирани по-рано с Prevenar 13, може да доведе до по-слаб отговор към следващи дози Prevenar 13.

Потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането в продължение на 48-72 часа трябва да се вземат предвид, когато се прилага първична имунизация на преждевременно родени много преди термина (родени  $\leq 28$  гестационна седмица) и особено при тези с предишна анамнеза за недоразвитие на дихателната система. Тъй като ползата от ваксинирането при тази група новородени е голяма, ваксинирането не трябва да се отменя или отлага.

Очаква се защитата срещу възпаление на средното ухо, причинено от серотипове, съдържащи се във ваксината, да е по-слаба от защитата срещу инвазивно заболяване. Тъй като възпаление на средното ухо се причинява от редица организми, различни от съдържащите се във ваксината пневмококови серотипове, защитата срещу всички възпаления на средното ухо се очаква да е слаба (вж. точка 5.1).

Когато Prevenar 13 се прилага едновременно с Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), честотата на фебрилни реакции е сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на Prevenar (7-валентна) и Infanrix hexa (вж. точка 4.8). При едновременното приложение на Prevenar 13 и Infanrix hexa се наблюдава повишена честота на съобщаване на конвулсии (със или без треска) и епизод на хипотонус-понижена реактивност (ННЕ) (вж. точка 4.8).

Антипиретичното лечение трябва да се започва съгласно националния консенсус за лечение на деца с гърчове или предхождаща анамнеза за фебрилни гърчове, както и при всички деца, получаващи Prevenar 13 едновременно с целоклетъчни ваксини срещу коклюш.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

Prevenar 13 може да се прилага едновременно с всеки от следните ваксинални антигени, било то като моновалентна или комбинирана ваксина: дифтерия, тетанус, ацелуларна или целоклетъчна за коклюш, *Haemophilus influenzae* тип b, инактивиран полиомиелит, хепатит В (вж. точка 4.4 за указанията относно Infanrix hexa), менингококи серогрупа С, морбили, паротид, рубеола, варицела и ротавирусна ваксина.

Prevenar 13 може да се прилага и между 12-23 месеца, съвместно с конюгираната с тетаничен токсин полизахаридна ваксина срещу менингококи серогрупи А, С, W и Y на деца, които са получили подходяща първоначална ваксинация с Prevenar 13 (съгласно местните препоръки).

Данни от постмаркетингово клинично изпитване, оценяващо ефекта от профилактичната употреба на антипиретици (ибупрофен и парацетамол) върху имунния отговор към Prevenar 13, предполагат, че едновременната употреба или употребата в рамките на деня на ваксинацията на парацетамол може да намали имунния отговор към Prevenar 13 след серията в кърмаческа възраст. Отговорът към бустерната доза, приложена на 12-тия месец, е незасегнат. Клиничното значение на това наблюдение е неизвестно.

##### Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Понастоящем няма налични данни по отношение на едновременната употреба с други ваксини.

### Възрастни от 18 до 49 години

Няма налични данни по отношение на едновременната употреба с други ваксини.

### Възрастни на 50 и над 50 години

Prevenar 13 може да бъде прилаган едновременно със сезонната тривалентна инактивирана ваксина срещу грип (TIV).

В две проучвания, проведени при възрастни на 50-59 и 65 години и по-възрастни, е демонстрирано, че Prevenar 13 може да бъде прилаган едновременно с тривалентна инактивирана ваксина срещу грип (TIV). Отговорите към всичките три TIV антигена са сравними при самостоятелно приложение на TIV и едновременно приложение с Prevenar 13.

При едновременно приложение на Prevenar 13 с TIV имунният отговор към Prevenar 13 е по-слаб в сравнение със самостоятелното приложение на Prevenar 13. Това обаче няма дългосрочно въздействие върху нивата на антитела в кръвта.

В трето проучване при възрастни от 50 до 93 години е демонстрирано, че Prevenar 13 може да бъде прилагана едновременно със сезонната квадриливалентна инактивирана противогрипна ваксина (quadrivalent inactivated influenza vaccine, QIV). Имунните отговори към всичките четири щама на QIV са не по-малко ефикасни, когато Prevenar 13 се прилага едновременно с QIV в сравнение със самостоятелното приложение на QIV.

Имунните отговори към Prevenar 13 са не по-малко ефикасни, когато Prevenar 13 се прилага едновременно с QIV в сравнение със самостоятелното приложение на Prevenar 13. Както при едновременното приложение с тривалентни ваксини, имунните отговори към някои пневмококови серотипа са по-ниски, когато двете ваксини се прилагат едновременно.

Едновременната употреба с други ваксини не е проучвана.

Различните инжекционни ваксини трябва винаги да се прилагат на различни места на ваксиниране.

Едновременното приложение на Prevenar 13 и 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина не е проучвано. В клинични проучвания при прилагане на Prevenar 13 една година след 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина имунният отговор е по-слаб за всички серотипове в сравнение с приложението на Prevenar 13 при индивиди, които не са били имунизирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Клиничната значимост на това е неизвестна.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни от употребата на пневмококова 13-валентна конюгатна ваксина при бременни жени. Ето защо употребата на Prevenar 13 трябва да се избягва по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали пневмококовата 13-валентна конюгатна ваксина се екскретира в кърмата.

### Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или косвени увреждащи ефекти по отношение репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Prevenar 13 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от ефектите, упоменати в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“, могат обаче да засегнат временно способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Анализът на честотите на съобщаване в постмаркетинговия период предполага потенциално повишен риск от конвулсии със или без треска и ННЕ, когато се сравняват групи, съобщили за употреба на Prevenar 13 с Infanrix hexa, с такива, съобщили за употреба на Prevenar 13 самостоятелно.

Нежеланите реакции, съобщавани при клинични проучвания или от постмаркетинговия опит, за всички възрастови групи са изброени в този раздел по системно-органен клас, в низходящ ред по отношение на честота и сериозност. Честотата се дефинира, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

Безопасността на ваксината е оценена в различни контролирани клинични проучвания, при които са приложени 14 267 дози на 4 429 здрави кърмачета на възраст от 6 седмици за първата ваксинация и на възраст 11-16 месеца за бустерната доза. При всички проучвания при кърмачета Prevenar 13 е прилаган едновременно с рутинните педиатрични ваксини (вж. точка 4.5).

Безопасността е оценена също и при 354 неваксинирани преди това деца (на възраст от 7 месеца до 5 години).

Най-често съобщаваните нежелани реакции при деца на възраст 6 седмици до 5 години са реакции на мястото на ваксиниране, фебрилитет, раздразнимост, понижен апетит и повишена и/или намалена сънливост.

В клинично проучване при кърмачета на възраст от 2, 3 и 4 месеца съобщенията за треска (температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) са с по-висока честота при кърмачетата, приемали Prevenar (7-валентна) едновременно с Infanrix hexa (28,3% до 42,3%), отколкото при кърмачетата, приемали само Infanrix hexa (15,6% до 23,1%). След бустер доза, приложена на възраст 12 до 15 месеца, се съобщава за треска (температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) при 50,0% от кърмачетата, приемали едновременно Prevenar (7-валентна) и Infanrix hexa, в сравнение с 33,6% от кърмачетата, приемали самостоятелно Infanrix hexa. Тези реакции са били най-често умерени (температури по-ниски или равни на  $39^{\circ}\text{C}$ ) и преходни.

Съобщава се повишение на реакциите на мястото на ваксиниране при деца на възраст над 12 месеца в сравнение с кърмачета по време на първичната имунизация с Prevenar 13.

##### *Нежелани реакции от клинични проучвания*

При клиничните проучвания профилът на безопасност на Prevenar 13 е сходен с този на Prevenar. Следните честоти се основават на нежеланите реакции, оценени при клиничните проучвания с Prevenar 13:

##### Нарушения на имунната система:

Редки: Реакции на свръхчувствителност, включително фациален оток, задух, бронхоспазм

##### Нарушения на нервната система:

Нечести: Гърчове (включително фебрилни гърчове)

Редки: Епизод на хипотонус-понижена реактивност

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: Намален апетит  
Чести: Повръщане; диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Обрив  
Нечести: Уртикария или уртикария-подобен обрив

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Пирексия; раздразнителност; някакъв еритем на мястото на ваксиниране, индурация/подуване или болка/болезнена чувствителност; сомнолентност; лошо качество на съня  
Еритем на мястото на ваксиниране или индурация/подуване 2,5 cm–7,0 cm (след бустер дозата и при по-големи деца [на възраст 2 до 5 години])  
Чести: Пирексия > 39°C; увреждане на движенията в мястото на ваксиниране (поради болка); еритем на мястото на ваксиниране или индурация/подуване 2,5 cm–7,0 cm (след схемата за кърмачета)  
Нечести: Еритем на мястото на ваксиниране, индурация/подуване > 7,0 cm; плач

Допълнителна информация при специални популации:

Апнея при много недоносени кърмачета ( $\leq 28$  гестационна седмица) (вж. точка 4.4).

Деца и юноши на възраст 6 до 17 години

Безопасността е оценена при 592 деца (294 деца на възраст 5 до 10 години, имунизирани преди това с поне една доза Prevenar, и 298 деца на възраст 10 до 17 години, които не са получавали пневмококова ваксина).

Най-честите нежелани събития при деца и юноши на възраст 6 до 17 години са:

Нарушения на нервната система:

Чести: Главоболия

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: Намален апетит  
Чести: Повръщане; диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Обрив; уртикария или уртикария-подобен обрив

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Раздразнителност; еритем на мястото на ваксиниране; втвърдяване/подуване или болка/болезненост; сомнолентност; лошо качество на съня;  
болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране (включително нарушение на движенията)  
Чести: Пирексия

Други нежелани събития, наблюдавани преди това при кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години, може също да са приложими към тази възрастова група, но не са наблюдавани в това проучване вероятно поради малкия размер на извадката.

Допълнителна информация при специални популации

Децата и юношите със сърповидно-клетъчна анемия, HIV инфекция или трансплантация на хемопоетични стволови клетки имат сходни честоти на нежелани реакции, с изключение на това, че главоболието, повръщането, диарията, пирексията, отпадналостта, артралгията и миалгията са много чести.

#### Възрастни $\geq 18$ години и старческа възраст

Безопасността е оценена в 7 клинични проучвания, включващи 91 593 възрастни от 18 до 101 години. Prevenar 13 е приложен на 48 806 възрастни; 2 616 (5,4%) на възраст от 50 до 64 години и 45 291 (92,8%) на възраст на и над 65 години. Едно от 7-те проучвания включва група възрастни (n=899) от 18 до 49 години, на които е приложен Prevenar 13 и които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. От получилите Prevenar 13, 1 916 възрастни са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина поне 3 години преди ваксинирането в проучването и 46 890 не са били ваксинирани с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

По-високата възраст е свързана с тенденция към по-ниска честота на нежелани реакции; възрастните над 65 години (независимо от предшестващия ваксинационен статус) съобщават по-малко нежелани реакции, отколкото по-младите възрастни, като нежеланите лекарствени реакции са най-чести при най-младите възрастни – на 18 до 29 години.

Като цяло категориите по честота са сходни за всички възрастови групи, с изключение на повръщането, което е много често ( $\geq 1/10$ ) при възрастни на 18 до 49 години и често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при всички останали възрастови групи, а пирексията е много честа при възрастни на 18 до 29 години и честа при всички останали възрастови групи. Силна болка/болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране и тежко ограничение на движението на ръката са много чести при възрастни на 18 до 39 години и чести при всички останали възрастови групи.

#### *Нежелани реакции от клиничните проучвания*

Локални реакции и системни събития са търсени ежедневно след всяко ваксиниране в продължение на 14 дни при 6 проучвания и 7 дни в останалото проучване. Следващите честоти се базират на нежеланите реакции, оценени при клиничните проучвания с Prevenar 13 при възрастни.

#### Нарушения на метаболизма и храненето:

Много чести: Намален апетит

#### Нарушения на нервната система:

Много чести: Главоболие

#### Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: Диария; повръщане (при възрастни на 18 до 49 години)

Чести: Повръщане (при възрастни на 50 и повече години)

Нечести: Гадене

#### Нарушения на имунната система:

Нечести: Реакции на свръхчувствителност, включително оток на лицето, задух, бронхоспазм

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много чести: Обрив

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Втрисане; умора; еритем на мястото на ваксиниране; индурация/подуване на мястото на ваксиниране; болка/болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране (силна болка/болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране е много честа при възрастни

на 18 до 39 години); ограничение на движението на ръката (тежко ограничение на движението на ръката е много често при възрастни на 18 до 39 години)

Чести: Пирексия (много честа при възрастни на 18 до 29 години)  
Нечести: Лимфаденопатия, локализирана в зоната на ваксиниране

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много чести: Артралгия; миалгия

Като цяло не са наблюдавани значими разлики в честотите на нежеланите реакции при приложение на Prevenar 13 при възрастни, които са били ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина.

#### *Допълнителна информация при специални популации*

Възрастните с HIV инфекция имат сходни честоти на нежелани реакции, с изключение на това, че пирексията и повръщането са много чести, а гаденето – често.

Възрастните с трансплантация на хемопоеични стволови клетки имат сходни честоти на нежелани реакции, с изключение на това, че пирексията и повръщането са много чести.

По-висока честота на някои от очакваните системни реакции е наблюдавана, когато Prevenar 13 е прилаган едновременно с тривалентна инактивирана ваксина против грип (TIV) в сравнение със самостоятелно прилагане на TIV (главоболие, втрисане, обрив, намален апетит, артралгия и миалгия) или самостоятелно прилагане на Prevenar 13 (главоболие, умора, втрисане, намален апетит и артралгия).

#### *Нежелани реакции от постмаркетинговия опит с Prevenar 13*

Следните се приемат за нежелани лекарствени реакции на Prevenar 13; тъй като са получени от спонтанни съобщения, честотата не може да бъде определена и поради това се класифицират в категория „с неизвестна честота“.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система:

Лимфаденопатия (локализирана в областта на мястото на ваксиниране)

#### Нарушения на имунната система:

Анафилактична/анафилактоидна реакция, включително шок; ангиоедем

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Еритема мултиформе

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Уртикария на мястото на ваксиниране; дерматит на мястото на ваксиниране; сърбеж на мястото на ваксиниране; зачервяване

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.](#)

## **4.9 Предозиране**

Предозирането с Prevenar 13 е малко вероятно поради предлагането му като едnodозов флакон. При кърмачета и деца се съобщават, обаче, случаи на предозиране на Prevenar 13, дефинирано като приложение на следващите дози по-скоро след предхождащата доза, отколкото се

препоръчва. По правило нежеланите събития, съобщавани при предозирание, съответстват на съобщаваните при дози, прилагани по препоръчваните педиатрични схеми за Prevenar 13.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, пневмококови ваксини; АТС код: J07AL02

Prevenar 13 съдържа 7-те пневмококови капсулни полизахариди, които са в Prevenar (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F), плюс 6 допълнителни полизахариди (1, 3, 5, 6А, 7F, 19А), като всички са конюгирани с носещия белтък CRM<sub>197</sub>.

#### Разпространение на заболяването

##### *Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години*

Въз основа на надзора на серотиповете в Европа, извършен преди пускането на Prevenar, се изчислява, че Prevenar 13 покрива 73-100% (в зависимост от държавата) от серотиповете, причиняващи инвазивно пневмококово заболяване (ИПЗ) при деца на възраст под 5 години. В тази възрастова група на серотипове 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А се дължат 15,6% до 59,7% от инвазивните заболявания в зависимост от държавата, изследвания времеви период и употребата на Prevenar.

Острото възпаление на средното ухо (ОВСУ) е често срещано детско заболяване с различна етиология. Бактерии може да са причинители на 60-70% от клиничните епизоди на ОВСУ. *S. pneumoniae* е един от най-честите причинители на бактериално ОВСУ в световен мащаб.

Изчислява се, че Prevenar 13 покрива над 90% от серотиповете, причиняващи резистентно на антимикробни средства ИПЗ.

##### *Деца и юноши на възраст 6 до 17 години*

При деца и юноши на възраст от 6 до 17 години честотата на пневмококово заболяване е ниска, въпреки това има повишен риск от заболяемост и смъртност при тези със съпътстващи заболявания.

##### *Възрастни $\geq 18$ години и в старческа възраст*

Пневмонията е най-честата клинична проява на пневмококово заболяване при възрастни.

Съобщената честота на пневмония, придобита в обществото (ППО), и ИПЗ в Европа варира според държавата, увеличава се с възрастта след 50 години и е най-висока при индивиди на възраст  $\geq 65$  години. *S. pneumoniae* е най-честият причинител на ППО и се счита, че отговаря за приблизително 30% от всички случаи на ППО, налагащи хоспитализация при възрастни в развитите държави.

Бактериемичната пневмония (приблизително 80% от ИПЗ при възрастни), бактериемията без огнище и менингитът са най-честите прояви на ИПЗ при възрастни. Въз основа на данните от надзора след въвеждането на Prevenar, но преди въвеждането на Prevenar 13 във ваксинационните програми при деца, пневмококовите серотипове в Prevenar 13 вероятно са отговорни за най-малко 50 - 76% (в зависимост от държавата) от ИПЗ при възрастни.

Рискът от ППО и ИПЗ при възрастни също се увеличава при подлежащи хронични заболявания, по-конкретно анатомична или функционална аспления, захарен диабет, астма, хронично сърдечно-съдово, белодробно, бъбречно или чернодробно заболяване и е най-висок при

имуносупресираните, като тези със злокачествени хематологични заболявания или HIV инфекция.

#### Клинични проучвания за имуногенност с Prevenar 13 при кърмачета, деца и юноши

Протективната ефикасност на Prevenar 13 срещу ИПЗ не е изследвана. Както се препоръчва от Световната здравна организация (СЗО), оценката на потенциалната ефикасност срещу ИПЗ при кърмачета и малки деца се основава на сравнение на имунните отговори към седемте обичайни серотипа, общи за Prevenar 13 и за Prevenar, за които е доказана протективна ефикасност (за ефикасност на Prevenar (7-валентен) при кърмачета и деца, вж. по-долу). Имуните отговори към допълнителните 6 серотипа също са определени количествено.

#### Имуни отговори след първична имунизация с три дози на кърмачета

Проведени са клинични проучвания в голям брой Европейски страни и САЩ с използване на различни схеми на ваксиниране, включително две рандомизирани неинфериорни проучвания (Германия с използване на 2, 3, 4-месечна първична имунизация [006] и САЩ с използване на 2, 4, 6-месечна първична имунизация [004]). В тези две проучвания са сравнени пневмококовите имунни отговори чрез използване на набор от критерии за не по-малка ефективност, включително: процентът на лицата със серумен анти-полизахарид серотип специфичен IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  един месец след първичната имунизация и сравнението на средната геометрична на IgG концентрациите (ELISA GMC), освен това са сравнени титрите на функционални антитела (OPA) между лицата, получаващи Prevenar 13 и Prevenar. За шестте допълнителни серотипа тези стойности са сравнени с най-слабия отговор между всичките седем обичайни серотипове при получилите Prevenar.

Сравненията на имунния отговор при доказване на не по-малка ефективност за проучване 006 на базата на процента кърмачета, постигащи анти-полизахарид IgG концентрации  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , са дадени в Таблица 1. Резултатите за проучване 004 са подобни. Не по-малката ефективност на Prevenar 13 (долна граница на 95% ДИ за процентната разлика на отговорилите при  $0,35 \mu\text{g/ml}$  между групите  $>-10\%$ ) е демонстрирана за всичките 7 общи серотипа, с изключение на серотип 6В в проучване 006 и серотипове 6В и 9V в проучване 004, където за малко не е постигнато. Всичките седем общи серотипа отговарят на предварително дефинираните критерии за не по-малка ефективност за IgG ELISA GMC. Prevenar 13 води до сравними, макар и малко по-ниски нива на антителата, отколкото Prevenar за 7-те обичайни серотипа. Клиничното значение на тези разлики не е известно.

Не по-малката ефективност е постигната за 6-те допълнителни серотипа на базата на процента кърмачета, постигащи концентрации на антитела  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  и сравнение за IgG ELISA GMC в проучване 006 и за 5 от 6-те серотипа, с изключение на серотип 3, в проучване 004. За серотип 3 процентите на получилите Prevenar 13 със серумен IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  са 98,2% (проучване 006) и 63,5% (проучване 004).



<b>Таблица 1: Сравнение на процента на лицата, постигащи концентрации на IgG антителата срещу пневмококови полизахариди <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> след доза 3 от серията за кърмачета – проучване 006</b>			
<b>Серотип</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-валентен Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Разлика (95% ДИ)</b>
<b>Серотипове в Prevenar 7-валентна</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
<b>Допълнителни серотипове в Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)

\* Серотипът в Prevenar с най-ниския процент на отговор е 6B в проучване 006 (87,1%).

Prevenar 13 води до образуване на функционални антитела към всичките 13 ваксинални серотипа в проучвания 004 и 006. За 7-те общи серотипа няма разлики между групите в процента лица с ОРА титри  $\geq 1:8$ . За всеки от седемте общи серотипа  $> 96\%$  и  $> 90\%$  от получените Prevenar 13 достигат ОРА титър  $\geq 1:8$  един месец след първичната имунизация съответно в проучвания 006 и 004.

За всеки от 6-те допълнителни серотипа Prevenar 13 води до ОРА титри  $\geq 1:8$  в 91,4% до 100% от ваксините един месец след първичната имунизация в проучвания 004/006. Средните геометрични титри на функционалните антитела (ОРА) за серотипове 1, 3 и 5 са по-ниски, отколкото титрите за всеки от другите допълнителни серотипове. Клиничното значение на това наблюдение за протективната ефикасност е неизвестно.

#### Имунни отговори след първична имунизация на кърмачета с две дози

Имуногенността след две дози при кърмачета е изследвана при четири проучвания. Тази част от кърмачетата, постигащи концентрация на IgG срещу пневмококови антикапсулни полизахариди  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  един месец след втората доза, варира от 79,6% до 98,5% за 11 от 13-те ваксинални серотипа. По-малка част от кърмачетата постигат този праг на концентрацията на антителата за серотип 6B (27,9% до 57,3%) и 23F (55,8% до 68,1%) за всички проучвания, използващи 2, 4-месечна схема, в сравнение с 58,4% за серотип 6B и 68,6% за 23F за едно проучване, използващо 3, 5-месечна схема. След бустер дозата всички ваксинални серотипове, включително 6B и 23F, имат имунни отговори в съответствие с адекватното начално имунизиране с първичната имунизация с две дози. При едно проучване в Обединеното кралство отговорите с функционални антитела (ОРА) са сравними за всички серотипове, включително 6B и 23F, в рамената на Prevenar и Prevenar 13 след първичната имунизация на възраст два и четири месеца и след бустер доза на 12-месечна възраст. За получаващите Prevenar 13 процентът на отговорилите с ОРА титър  $\geq 1:8$  е най-малко 87% след имунизационната серия при кърмачета и най-малко 93% след бустер дозата. Средните геометрични ОРА титри за серотипове 1, 3 и 5 са по-ниски, отколкото титрите за всеки от другите допълнителни серотипове. Клиничното значение на това наблюдение е неизвестно.

## Отговор към бустер дозите след първична имунизация на кърмачета с две и три дози

След бустер дозата концентрациите на антителата се увеличават от нивото преди бустер дозата за всичките 13 серотипа. Концентрациите на антителата след бустер доза са по-високи за 12-те серотипа, отколкото тези, постигнати след първичните имунизации при кърмачета. Тези наблюдения съответстват на адекватно първично имунизиране (индукция на имунологична памет). Иmunният отговор за серотип 3 след бустер дозата не се увеличава над нивата, наблюдавани след серията за ваксиниране на кърмачета. Клиничното значение на това наблюдение по отношение на индуцирането на имунологична памет за серотип 3 е неизвестно.

Антитяловите отговори към бустер дозите след първична имунизация с две и три дози на кърмачета са сравними за всички 13 ваксинални серотипа.

При деца на възраст от 7 месеца до 5 години подходящите за възрастта схеми за наваксване на имунизацията (както е описано в точка 4.2) водят до нива на IgG антитела срещу пневмококовите капсулни полизахариди към всеки от 13-те серотипа, които са поне сравними с тези към първичната имунизация с три дози на кърмачета.

Персистирането на антитела и имунологичната памет са оценени в проучване при здрави деца, които са получили еднократна доза от Prevenar 13 поне 2 години, след като са имунизирани преди това или с 4 дози Prevenar, или серия от 3 дози Prevenar, последвана от Prevenar 13 на 12-месечна възраст, или 4 дози Prevenar 13.

Еднократната доза Prevenar 13 при деца на приблизителна възраст 3,4 години, независимо от предходна имунизация с Prevenar или Prevenar 13, предизвиква силен антитяло отговор, както към 7-те общи серотипа, така и към 6-те допълнителни серотипа в Prevenar 13.

От въвеждането на 7-валентния Prevenar през 2000 година данните от наблюдението на пневмококовите заболявания не показват, че имунният отговор, изграден от Prevenar в ранното детство, намалява с течение на времето.

## Преждевременно родени кърмачета

Безопасността и имуногенността на Prevenar 13, приложен на 2, 3, 4 и 12 месеца, са оценени при приблизително 100 преждевременно родени кърмачета (средна изчислена гестационна възраст (EGA): 31 седмици, диапазон: 26 до 36 седмици) и сравнена с приблизително 100 кърмачета, родени на термина (средна EGA: 39 седмици, диапазон: 37 до 42 седмици).

Иmunните отговори при преждевременно родените и доносените кърмачета са сравнени, като е използвана пропорцията от индивиди, достигнали концентрация на пневмококов полизахарид свързващи IgG антитела  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 месец след серията при кърмачета - подходът, използван за сравняване на имуногенността на Prevenar 13 с Prevenar, основан на указанията на СЗО.

При повече от 85% се постига концентрация на пневмококов полизахарид свързващи IgG антитела  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 месец след серията при кърмачета, с изключение на серотипове 5 (71,7%), 6А (82,7%) и 6В (72,7%) в групата на преждевременно родените. За тези 3 серотипа делът на отговорилите сред преждевременно родените е значимо по-нисък, отколкото сред родените на термина. Приблизително един месец след бустерната доза делът на индивидите във всяка група, при които се постига същият този праг на концентрацията на антителата, е  $>97\%$  с изключение на серотип 3 (71% при преждевременно родените кърмачета и 79% при кърмачетата, родени на термина). Не е известно дали имунологичната памет към всички серотипове се индуцира при недоносени кърмачета. Като цяло серотип-специфичните IgG GMC са по-ниски за преждевременно родените, отколкото за родените на термина кърмачета.

След сериите при кърмачета OPA GMT са сходни при недоносени кърмачета, сравнено с кърмачета, родени на термина, освен за серотип 5, при който са по-ниски при недоносените кърмачета. OPA GMT след бустерната доза, сравнени с тези след сериите при кърмачета, са

подобни или по-ниски за 4 серотипа (4, 14, 18С и 19F) и са статистически значимо по-високи за 6 от 13-те серотипа (1, 3, 5, 7F, 9V и 19A) при недоносени кърмачета, сравнено с 10 от 13-те серотипа (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18С, 19A и 23F) при доносени кърмачета.

#### Деца (12-59 месеца), напълно имунизирани с Prevenar (7-валентен)

След приложение на еднократна доза Prevenar 13 на деца (12-59 месеца), които се считат напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна) (първична серия с 2 или с 3 дози плюс бустерна доза), процентът, постигащ серумни нива на IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  и ОРА титри  $\geq 1:8$ , е поне 90%. Все пак 3 (серотип 1, 5 и 6A) от 6-те допълнителни серотипа са показали по-ниски IgG GMC и ОРА GMT в сравнение с деца, които са получили поне една предходна ваксинация с Prevenar 13. Клиничната значимост на по-ниските GMC and GMT в момента е неизвестна.

#### Неваксинирани деца (12-23 месеца)

Проучванията при неваксинирани деца (12-23 месеца) с Prevenar (7-валентна) показват, че са необходими 2 дози за постигане на концентрации на серумен IgG за 6B и 23F, подобни на тези, индуцирани от серии с 3 дози при кърмачета.

#### Деца и юноши на възраст 5 до 17 години

В отворено проучване при 592 здрави деца и юноши, включително такива с астма (17,4%), които може да са предразположени към пневмококова инфекция, Prevenar 13 предизвиква имунни отговори към всичките 13 серотипа. Еднократна доза Prevenar 13 е поставена на деца на възраст 5 до 10 години, ваксинирани преди това с поне 1 доза Prevenar, и деца и юноши на 10 до 17 години, които никога не са получавали пневмококова ваксина.

И при децата на възраст 5 до 10 години, и при деца и юноши на възраст 10 до 17 години, имунният отговор към Prevenar 13 е не по-лош от този към Prevenar за 7-те общи серотипа и този към Prevenar 13 за 6-те допълнителни серотипа, сравнено с имунния отговор след четвъртата доза при кърмачета, ваксинирани на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца, което е измерено чрез серумен IgG

При деца и юноши на възраст 10 до 17 години ОРА GMTs 1 месец след ваксиниране са били не по-лоши от ОРА GMTs в групата 5 до 10 години за 12 от 13-те серотипа (с изключение на серотип 3).

#### Имунни отговори след подкожно приложение

Подкожното приложение на Prevenar 13 е оценено в едно несравнително проучване при 185 здрави кърмачета и деца от японски произход, които са получили 4 дози на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца. Проучването показва, че безопасността и имуногенността са като цяло сравними с наблюденията, направени в проучванията на интрамускулното приложение.

#### Ефективност на Prevenar 13

##### *Инвазивно пневмококово заболяване*

Данните, публикувани от Public Health England, сочат, че четири години след въвеждането на Prevenar като първична имунизация при кърмачета с две дози и последваща бустерна доза през втората година от живота и при 94% ваксинално покритие, в Англия и Уелс се наблюдава понижение от 98% (95% ДИ 95; 99) на заболяемостта, дължаща се на 7-те ваксинални серотипа. Впоследствие, четири години след преминаването към Prevenar 13, допълнителното понижение на честотата на ИПЗ, причинено от 7-те серотипа в Prevenar, варира от 76% при децата на възраст под 2 години, до 91% при тези на възраст 5-14 години. Отделните понижения за всеки от 5-те допълнителни серотипа в Prevenar 13 (не са наблюдавани случаи на ИПЗ, причинено от серотип 5) по възрастова група са показани в Таблица 2 и варират от 68% (серотип 3) до 100% (серотип 6A) за децата на възраст под 5 години. Значително понижение на

честотата се наблюдава и при групите на по-голяма възраст, които не са ваксинирани с Prevenar 13 (индиректен ефект).

<b>Таблица 2: Брой случаи и понижение на честотата на ИПЗ по серотипове през периода 2013/14 спрямо периода 2008/09-2009/10 (2008/10) по възраст в Англия и Уелс</b>									
	<b>&lt;5 годишна възраст</b>			<b>5 до 64-годишна възраст</b>			<b>≥65-годишна възраст</b>		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% понижение на честотата (95% ДИ*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% понижение на честотата (95% ДИ*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% понижение на честотата (95% ДИ*)
<b>Допълнителни серотипове, включени в Prevenar 13</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<sup>§</sup> Коригирано спрямо дял на серотипизирани проби, липсваща възраст, знаменател, сравнен с периода 2009/10, и спрямо тенденцията в общото инвазивно пневмококово заболяване до 2009/10 (след което не е правена корекция спрямо тенденцията). * 95% ДИ, изведен от интервал на Поасон, основан на свръхразсейване 2,1, наблюдавано при моделирането на данните от 2000-06 относно всякакво ИПЗ преди Prevenar. ** p<0,005 за обхващане на 6A, при което p=0,002									

#### *Възпаление на средното ухо (BCU)*

В публикувано изпитване, проведено в Израел, в което е използвана първична имунизация с две дози и последваща бустерна доза през втората година от живота, въздействието на Prevenar 13 върху BCU е документирано чрез основана на популацията система за активно наблюдение с култивиране на течност от средното ухо, получена посредством тимпаноцентеза, при деца в Израел на възраст под 2 години с BCU.

След въвеждането на Prevenar и последващото преминаване на Prevenar 13 има спад в честотата от 2,1 до 0,1 случая на 1 000 деца (95%) за серотиповете в Prevenar плюс серотип 6A и спад в честотата от 0,9 до 0,1 случая на 1 000 деца (89%) за допълнителните серотипове 1, 3, 5, 7F и

19А в Prevenar 13. Годишната честота на всички случаи на ВСУ, причинени от пневмококи, намалява от 9,6 на 2,1 случая на 1 000 деца (78%) между юли 2004 (преди въвеждането на Prevenar) и юни 2013 (след въвеждането на Prevenar 13).

#### Пневмония

При многоцентрово обсервационно проучване във Франция, сравняващо периодите преди и след преминаването от Prevenar към Prevenar 13, има 16% (от 2 060 на 1 725 случая) понижение на всички случаи на пневмония, придобита в обществото (ППО), в спешните отделения при деца на възраст от 1 месец до 15 години. Пониженията са 53% (от 167 на 79 случая) ( $p < 0,001$ ) за случаите на ППО с плеврален излив и 63% (от 64 на 24 случая) ( $p < 0,001$ ) за микробиологично доказаните случаи на пневмококова ППО. На втората година след въвеждането на Prevenar 13 общият брой случаи на ППИ, причинена от 6-те допълнителни ваксинални серотипа в Prevenar 13, спада от 27 до 7 изолата (74%).

Намалението в случаите на пневмония по всякаква причина е най-отчетливо в по-младата ваксинирана възрастова група с намаление от 31,8% (от 757 на 516 случая) и 16,6% (от 833 на 695 случая) съответно във възрастовите групи <2 години и 2 до 5 години. Честотата при по-големите, предимно неваксинирани деца (>5 години), не се променя в течение на проучването.

При продължаваща система за наблюдение (2004 до 2013 г.) с цел документиране на въздействието на Prevenar и впоследствие на Prevenar 13 върху ППИ при деца на възраст под 5 години в Южен Израел с използване на първична имунизация с 2 дози и бустерна доза през втората година от живота, има понижение от 68% (95% ДИ 73; 61) на амбулаторните посещения и 32% (95% ДИ 39; 22) на хоспитализациите за алвеоларна ППИ след въвеждането на Prevenar 13 в сравнение с периода преди да бъде въведен Prevenar.

#### Ефект върху назофарингеално носителство

По време на наблюдаващо проучване във Франция при деца с остър отит на средното ухо са оценени промените в назофарингеалното носителство на пневмококови серотипове след въвеждането на Prevenar (7-валентна) и след това на Prevenar 13. Prevenar 13 значимо намалява назофарингеалното носителство общо на 6-те допълнителни серотипа (и серотип 6С) и поотделно на серотипове 6С, 7F, 19А в сравнение с Prevenar. Намаляване на носителството е наблюдавано също така при серотип 3 (2,5% спрямо 1,1%;  $p = 0,1$ ). Не е наблюдавано носителство на серотипове 1 и 5.

Ефектът от ваксинирането с пневмококов конюгат върху назофарингеалното носителство е проучен в Израел при рандомизирано, двойнослепо проучване, при което децата са приемали Prevenar 13 или Prevenar (7-валентен) на възраст от 2, 4, 6 и 12 месеца. Prevenar 13 е намалил значимо новоидентифицираната назофарингеална поява общо на 6-те допълнителни серотипа (и серотип 6С) и поотделно на серотипове 1, 6А, 6С, 7F, 19А в сравнение с Prevenar. Не е наблюдавано понижаване при серотип 3, а за серотип 5 колонизацията е била твърде рядка, за да може да бъде оценено въздействието. При двете ваксинирани групи са наблюдавани сходни честоти на поява в назофаринкса за 6 от оставащите 7 общи серотипа; при серотип 19F е наблюдавано значимо намаление.

При това проучване са документирани понижения на *S. pneumoniae* серотипове 19А, 19F и 6А, нечувствителни към редица антибиотици. Пониженията са в диапазона между 34% и 62% в зависимост от серотипа и антибиотика.

#### Протективна ефикасност на Prevenar (7-валентна ваксина) при кърмачета и деца

Ефикасността на 7-валентен Prevenar е оценена при две големи проучвания – проучването Northern California Kaiser Permanente (NCKP) и проучването Finnish Otitis Media (FinOM). И двете проучвания са рандомизирани, двойнослепи, активно контролирани, при които кърмачетата са рандомизирани да получават Prevenar или контролната ваксина (NCKP, менингококова серогрупа С CRM-конюгатна [MnCC] ваксина; FinOM, хепатит В ваксина) в четиридозова схема на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца. Резултатите за ефикасност от тези

проучвания (за инвазивно пневмококово заболяване, пневмония и остро възпаление на средното ухо) са представени по-долу (Таблица 3).

<b>Таблица 3: Обобщение на ефикасността на 7-валентен Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Тест</b>	<b>N</b>	<b>ЕВ<sup>2</sup></b>	<b>95% ДИ</b>
НСКР: ИПЗ <sup>3</sup> от ваксиналните серотипове	30 258	97%	85, 100
НСКР: Клинично доказана пневмония с патологична рентгенография на гръдния кош	23 746	35%	4, 56
НСКР: Остро възпаление на средното ухо (ОВСУ) <sup>4</sup>	23 746	7%	4, 10
Общ брой епизоди		9%	3, 15
Рецидивиращо ОВСУ (3 епизода за 6 месеца или 4 епизода за 1 година)		23%	7, 36
Рецидивиращо ОВСУ (5 епизода за 6 месеца или 6 епизода за 1 година)		20%	2, 35
Тимпаностомия с поставяне на дренаж			
FinOM: ОВСУ	1662	6%	-4, 16
Общ брой епизоди		34%	21, 45
Всички случаи на пневмококово ОВСУ		57%	44, 67
ОВСУ от ваксиналните серотипове			
<sup>1</sup> Според протокола			
<sup>2</sup> Ефикасност на ваксината			
<sup>3</sup> Октомври 1995 год. до 20 Април 1999 год.			
<sup>4</sup> Октомври 1995 год. до 30 Април 1998 год.			

#### Ефективност на Prevenar (7-валентен)

Ефективността (както директен, така и индиректен ефект) на 7-валентния Prevenar срещу пневмококово заболяване е оценена при имунизационни програми както при първична имунизация с три дози, така и при първична имунизация с две дози на кърмачета, всяка от които е с бустер доза (Таблица 4). Вследствие от широкото използване на Prevenar честотата на ИПЗ е последователно и значително занижена.

Като се използва скрининговият метод, ефективността срещу специфични серотипове на 2 дози на възраст под 1 година в Обединеното кралство се изчислява на 66% (-29, 91%) и 100% (25, 100%) съответно за серотип 6В и 23F.

<b>Таблица 4. Обобщение на ефективността на 7-валентен Prevenar при инвазивно пневмококово заболяване</b>			
<b>Държава (година на пускане)</b>	<b>Препоръчвана схема</b>	<b>Понижение на заболяемостта, %</b>	<b>95% ДИ</b>
Обединено кралство (Англия и Уелс) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 месеца	<u>Ваксинални серотипове:</u> Две дози на възраст под 1 година: 85%	49, 95%
САЩ (2000)	2, 4, 6, + 12-15 месеца	Ваксинални серотипове: 98% Всички серотипове: 77%	97, 99% 73, 79%
Деца < 5 <sup>2</sup>		Ваксинални серотипове: 76% Всички серотипове: 38%	Няма Няма
Възрастни ≥ 65 <sup>3</sup>		Всички серотипове: 73% <u>Ваксинални серотипове:</u> 2-дозова схема за кърмачета: 99% Изпълнена схема: 100%	Няма 92, 100% 82, 100%
Канада (Квебек) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 месеца		
<sup>1</sup> Деца < 2-годишна възраст. Изчислена ваксинална ефективност към юни 2008 год. (метод на Broome).			
<sup>2</sup> Данни от 2005 год.			
<sup>3</sup> Данни от 2004 год.			

<sup>4</sup>Деца < 5-годишна възраст. Януари 2005 год. до декември 2007 год. Все още липсват пълни данни за ефективността за рутинната 2+1 схема.

#### *Остро възпаление на средното ухо*

Ефективността на Prevenar при схемата 3+1 е наблюдавана също срещу остро възпаление на средното ухо и пневмония след въвеждането му в националната имунизационна програма. При една ретроспективна оценка на голяма застрахователна база данни от САЩ посещенията за ОВСУ са намалели с 42,7% (95% ДИ, 42,4-43,1%), а прескрипциите за ОВСУ – с 41,9%, при деца под 2-годишна възраст в сравнение с изходното ниво преди лицензирането (2004 спрямо 1997-99). При един сходен анализ хоспитализациите и амбулаторните посещения за пневмония от всички причинители намалява съответно с 52,4% и 41,1%. За събитията, които специално са определени като пневмококова пневмония, наблюдаваните намаления на хоспитализациите и амбулаторните посещения са съответно 57,6% и 46,9% при децата под 2-годишна възраст в сравнение с изходното ниво преди лицензирането (2004 спрямо 1997-99). Въпреки че от тези обсервационни анализи не може да се заключи причинно-следствена връзка, тези резултати предполагат, че Prevenar играе важна роля за намаляване на тежестта на лигавичните заболявания (ОВСУ и пневмония) в целевата група.

#### Проучване за ефикасност при възрастни на 65 и повече години

Ефикасността срещу ППО и ИПЗ, причинени от ваксиналния тип (ВТ) пневмококи, е оценена в мащабно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (Изпитване на имунизация срещу пневмония, придобита в обществото, при възрастни (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults-CAPiTA*)) в Нидерландия. 84 496 участници на възраст 65 и повече години получават еднократна ваксинация с Prevenar 13 или плацебо при рандомизиране в съотношение 1:1.

Изпитването CAPiTA включва доброволци на възраст  $\geq 65$ , чиито демографски и здравни характеристики може да се отличават от тези на пациентите, които търсят ваксинация.

Първи епизод на пневмония, потвърдена посредством рентгенография на гръдния кош, наложила хоспитализация, е установен при около 2% от тази популация (n=1 814 участници), от които 329 случая са потвърдена пневмококова ППО и 182 случая са ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи, в популацията по протокол и модифицираната intent to treat популация (mITT).

Ефикасност е демонстрирана за първичните и вторичните крайни точки в популацията по протокол (Таблица 5).

<b>Таблица 5: Ефикасност на ваксината (ЕВ) за първичната и вторичната крайна точка на проучването CAPiTA (в популацията по протокол)</b>					
Крайна точка за ефикасност	Случаи			ЕВ (%) (95,2% CI)	p-стойност
	Общо	Група с Prevenar 13	Група с плацебо		
<i>Първична крайна точка</i>					
<b>Първи епизод на потвърдена ППО, причинена от ВТ пневмококи</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Вторични крайни точки</i>					
<b>Първи епизод на потвърдена НБ/НИ<sup>1</sup> ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Първи епизод на ИПЗ-ВТ<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> НБ/НИ – небактериемична/неинвазивна					
<sup>2</sup> ИПЗ-ВТ – инвазивно пневмококово заболяване, причинено от ваксиналния тип пневмококи					

Продължителността на протективната ефикасност срещу първи епизод на ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи, НБ/НИ ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи, и ИПЗ, причинено от ваксиналния тип пневмококи, се запазва през целия 4-годишен период на проучването.

Дизайнът на проучването не включва демонстриране на ефикасност в подгрупите и броят на пациентите на възраст  $\geq 85$  години не е достатъчен, за да се демонстрира ефикасност в тази възрастова група.

Използван е *post-hoc* анализ за изчисляване на следните резултати относно общественото здраве спрямо клинична ППО (както е дефинирана в проучването CAPiTA и въз основа на клиничните находки, независимо от рентгенологичните инфилтрати или етиологичното потвърждение): ефикасност на ваксината (ЕВ), намаление на честотата на заболяемост (НЧЗ) и брой, необходим за ваксиниране (БНВ) (Таблица 6).

НЧЗ, наричано също честота на предотвратимо с ваксината заболяване, е броят на случаите на предотвратимо с ваксината заболяване на 100 000 човекогодишни наблюдение.

В Таблица 6 БНВ е мярка, с която се определя броят на хората, които трябва да бъдат ваксинирани, за да се предотврати един клиничен случай на ППО.

Таблица 6: Ефикасност на ваксината (ЕВ) срещу клинична ППО*							
	Епизоди		Ефикасност на ваксината <sup>1</sup> % (95% CI) (1-странна р-стойност)	Честота на 100 000 човекогодишни наблюдение (ЧГН)		Намаление на честотата на заболяемост <sup>2</sup> (95% CI)	Брой, необходим за ваксиниране <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Плацебо		Prevenar 13	Плацебо		
Анализ на всички епизоди	1 375	1 495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Анализ на първия епизод	1 126	1 214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Пациенти с поне 2 от следните: кашлица; гнойни храчки, температура  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36,1^{\circ}\text{C}$ ; пневмония (аускултаторни находки); левкоцитоза; стойност на С-реактивен протеин  $> 3$  пъти горната граница на нормата; хипоксемия с парциално налягане на кислорода  $< 60$  mm Hg при дишане на стаен въздух.  
<sup>1</sup> За изчисляване на ЕВ е използван регресионен модел на Poisson със случайни ефекти.  
<sup>2</sup> На 100 000 човекогодишни наблюдение. НЧЗ е изчислено като честотата в групата с плацебо минус честотата в групата с ваксината и е математически еквивалентно на  $\text{ЕВ} \times \text{честотата в групата с плацебо}$ .  
<sup>3</sup> Въз основа на 5-годишна продължителност на защитата. БНВ не е коефициент, а посочва броя на предотвратените случаи за определен брой ваксинирани лица. БНВ също така включва продължителността на защитата и е изчислен като  $1$ , разделено на произведението на НЧЗ и продължителността на защитата (или продължителността на изпитването)  $(=1/(\text{НЧЗ} \times \text{продължителност}))$ .

#### Проучвания за имуногенност при възрастни $\geq 18$ години и в старческа възраст

При възрастни не е определен праг на концентрацията на специфичните за всеки серотип пневмококов полизахарид свързващи IgG антитела, осигуряващ протекция. За всички основни клинични изпитвания е използван серотип специфичен опсонофагоцитозен тест (ОРА) като сурогат за оценяване на потенциалната ефикасност срещу инвазивно пневмококово заболяване и пневмония. Изчислени са средно геометричните титри (GMTs) на ОРА, измерен 1 месец след всяка ваксинация. ОРА титрите се изразяват като реципрочната стойност на най-високото серумно разреждане, което намалява преживяемостта на пневмококите с поне 50 %.



Основните проучвания за Prevenar 13 са планирани да покажат, че функционалните ОРА антители отговори за 13-те серотипа са не по-малко ефикасни, и за някои серотипове по-добри, от 12-те серотипа, общи с разрешената за употреба 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] един месец след прилагане на ваксината. Отговорът към серотип 6A, който е уникален за Prevenar 13, е определен чрез доказване на 4-кратно увеличение в специфичния ОРА титър спрямо нивата преди имунизацията.

Проведени са пет клинични проучвания в Европа и САЩ, оценяващи имуногенността на Prevenar 13 при различни възрастови групи, вариращи от 18-95-годишна възраст. Клиничните проучвания с Prevenar 13 в момента предоставят данни за имуногенността при възрастни на и над 18 години, включително възрастни на 65 и повече години, които са ваксинирани преди това с една или повече дози от 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина 5 години преди включването в проучването. Всяко проучване включва здрави възрастни индивиди и имунокомпетентни възрастни със стабилни подлежащи състояния, за които е известно, че предразполагат към пневмококова инфекция (т.е. хронично сърдечно-съдово заболяване, хронична белодробна болест, включително астма, бъбречни нарушения и захарен диабет, хронично чернодробно заболяване, включително алкохолно чернодробно заболяване), и възрастни с рискови фактори, като тютюнопушене и злоупотреба с алкохол.

Имуногенността и безопасността на Prevenar 13 е доказана при възрастни на и над 18 години, включително такива, ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина.

*Възрастни, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина*

В директно сравнително проучване, проведено при възрастни от 60 до 64 години, участниците са получили еднократна доза или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. В същото проучване друга група от възрастни участници от 50 до 59 години и трета група от 18-49 години получават еднократна доза Prevenar 13.

Таблица 7 сравнява ОРА GMTs 1 месец след дозата при 60-64-годишни, на които е приложена или еднократна доза Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, и при 50-59-годишни, на които е приложена еднократна доза Prevenar 13.

<b>Таблица 7: ОРА GMTs при възрастни на 60-64 години, на които е приложен Prevenar 13 или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPSV23), и при възрастни на 50-59 години, на които е приложен Prevenar 13<sup>а,б,в</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13 спрямо</b>	
	<b>50-59 години</b>	<b>60-64 години</b>	<b>60-64 години</b>	<b>50-59 спрямо</b>		<b>PPSV23,</b>	
	<b>N=350-384</b>	<b>N=359-404</b>	<b>N=367-402</b>	<b>60-64 години</b>		<b>60-64 години</b>	
<b>Серотип</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% ДИ)</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% ДИ)</b>
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2 833	2 062	1 295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4 328	2 593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3 212	1 984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1 520	1 120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1 726	1 164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1 939	1 726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

**Таблица 7: ОРА GMTs при възрастни на 60-64 години, на които е приложен Prevenar 13 или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPSV23), и при възрастни на 50-59 години, на които е приложен Prevenar 13<sup>а,б,в</sup>**

	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 спрямо	
	50-59 години N=350-384	60-64 години N=359-404	60-64 години N=367-402	50-59 спрямо 60-64 години		PPSV23, 60-64 години	
Серотип	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% ДИ)	GMR	(95% ДИ)

<sup>а</sup> Не по-малката ефикасност е определена при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 0,5.

<sup>б</sup> Статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 1.

<sup>в</sup> За серотип 6A<sup>†</sup>, който е уникален за Prevenar 13, статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 2.

При възрастни на 60-64 години ОРА GMTs за Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от ОРА GMTs за 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина за 12-те общи за двете ваксини серотипа. За 9 серотипа ОРА титрите са статистически значимо по-високи при получилите Prevenar 13.

При възрастни на 50-59 години ОРА GMTs за всички 13 серотипа в Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от отговорите при Prevenar 13 при възрастни на 60-64 години. За 9 серотипа имунните отговори са свързани с възрастта, като възрастните в групата 50-59 години показват статистически значимо по-силни отговори от възрастните на 60-64 години.

При всички възрастни на  $\geq 50$  години, ваксинирани с еднократна доза Prevenar 13, ОРА титрите за серотип 6A са значимо по-високи в сравнение с тези при възрастни на  $\geq 60$  години, които са получили еднократна доза 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

Една година след ваксиниране с Prevenar 13 ОРА титрите спадат, сравнено със стойностите един месец след ваксинацията. Въпреки това, ОРА титрите за всички серотипове се запазват по-високи от изходните нива.

	ОРА GMT на изходно ниво	ОРА GMT една година след Prevenar 13
Възрастни на 50-59 години, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина	5 до 45	20 до 1 234
Възрастни на 60-64 години, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина	5 до 37	19 до 733

Таблица 8 показва ОРА GMTs 1 месец след еднократна доза Prevenar 13 при 18-49-годишни спрямо 60-64-годишни.

<b>Таблица 8: ОРА GMTs при възрастни на 18-49 години и 60-64 години, на които е приложен Prevenar 13<sup>a,б</sup></b>				
	<b>18-49 години N=836-866</b>	<b>60-64 години N=359-404</b>	<b>18-49 години спрямо 60-64 години</b>	
<b>Серотип</b>	<b>GMT<sup>б</sup></b>	<b>GMT<sup>б</sup></b>	<b>GMR</b>	<b>(95% ДИ<sup>в</sup>)</b>
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4 747	2 062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5 746	2 593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9 813	1 984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3 249	1 120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3 339	1 164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2 983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3 989	1 726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1 580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1 533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1 570	375	4,2	(3,31; 5,31)

<sup>a</sup> Не по-малката ефикасност е определена при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 0,5.

<sup>б</sup> Статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 1.

<sup>в</sup> Доверителните интервали (ДИ) за съотношението представляват обратни трансформации на доверителен интервал, основан на t-разпределението на Стюдънт за средната разлика на логаритмите на параметрите.

При възрастни на 18-49 години ОРА GMTs към всички серотипове в Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от отговорите към Prevenar 13 при възрастни на 60-64 години.

Една година след ваксиниране с Prevenar 13 ОРА титрите спадат, сравнено със стойностите един месец след вакцинацията. Въпреки това, ОРА титрите за всички серотипове се запазват по-високи от изходните нива.

	<b>ОРА GMT на изходно ниво</b>	<b>ОРА GMT една година след Prevenar 13</b>
<b>Възрастни на 18-49 години, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина</b>	<b>5 до 186</b>	<b>23 до 2 948</b>

*Възрастни, ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина*  
Имунните отговори към Prevenar 13 и 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина са сравнени в директно сравнително изпитване при възрастни на  $\geq 70$  години, които са получили еднократна доза пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди ваксинирането в проучването.

Таблица 9 сравнява ОРА GMTs 1 месец след вакцинацията на възрастни на  $\geq 70$  години, ваксинирани преди това с пневмококва полизахаридна ваксина, които са получили еднократна доза или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

**Таблица 9: OPA GMTs при възрастни на  $\geq 70$  години, ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина, които са получили или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPSV23)<sup>а,б,в</sup>**

Серотип	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA GMT спрямо PPSV23	
	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% ДИ)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1 261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

<sup>а</sup> Не по-малката ефикасност е определена при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 0,5.

<sup>б</sup> Статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 1.

<sup>в</sup> За серотип 6A<sup>†</sup>, който е уникален за Prevenar 13, статистически значимо по-силен отговор е определен, при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 2.

При възрастни, ваксинирани с пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди клиничното проучване, OPA GMTs за Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от отговорите при 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина за 12-те общи серотипа. Нещо повече, в това проучване са демонстрирани статистически значимо по-високи OPA GMTs за 10 от 12-те общи серотипа. Имунните отговори към серотип 6A са статистически значимо по-силни след ваксинация с Prevenar 13, отколкото след 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

Една година след ваксиниране с Prevenar 13 при възрастни на и над 70 години, които са ваксинирани с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди включване в проучването, OPA титрите спадат сравнено със стойностите един месец след ваксинацията. Въпреки това, OPA титрите се запазват по-високи от изходните нива.

	OPA GMT на изходно ниво	OPA GMT една година след Prevenar 13
Възрастни $\geq 70$ години, ваксинирани с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди включване в проучването	9 до 122	18 до 381

#### Имунни отговори при специални популации

При индивиди с долуописаните състояния има повишен риск от пневмококово заболяване. Не е известно клиничното значение на предизвиканите от Prevenar 13 нива на антителата при посочените специални популации.

#### *Сърповидно-клетъчна анемия*

Проведено е открито проучване с едно рамо във Франция, Италия, Обединено кралство, САЩ, Ливан, Египет и Саудитска Арабия с приложение на 2 дози Prevenar 13 през 6 месеца при

158 деца и юноши на възраст  $\geq 6$  до  $< 18$  години със сърповидно-клетъчна анемия, които са били ваксинирани преди това с една или повече дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина най-малко 6 месеца преди включването им. След първата ваксинация Prevenar 13 води до нива на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством OPA GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с тези преди ваксинацията. След втората доза имунните отговори са сравними с тези след първата доза. Една година след втората доза нивата на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством OPA GMT, са по-високи в сравнение с тези преди първата доза от Prevenar 13, с изключение на IgG GMC стойностите за серотипове 3 и 5, които са имали сходни числени стойности.

*Допълнителни данни относно имуногенността на Prevenar (7-валентен): деца със сърповидно-клетъчна анемия*

Имуногенността на Prevenar е изследвана в открито, многоцентрово проучване при 49 кърмачета със сърповидно-клетъчна анемия. Децата са ваксинирани с Prevenar (3 дози през един месец след навършване на 2-месечна възраст), като на възраст 15-18 месеца 46 от тях получават и 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. След първичната имунизация 95,6 % от индивидите имат нива на антитела от най-малко 0,35  $\mu\text{g/ml}$  за всичките седем серотипа в Prevenar. След приложението на полизахаридната ваксина е наблюдавано значимо повишение на концентрациите на антитела срещу седемте серотипа, което предполага, че е била изработена достатъчна имунологична памет.

*HIV инфекция*

Деца и възрастни, неваксинирани преди това с пневмококова ваксина

HIV-инфектирани деца и възрастни със  $\text{CD4} \geq 200$  клетки/ $\mu\text{l}$  (средно 717,0 клетки/ $\mu\text{l}$ ), вирусен товар  $< 50\,000$  копия/ml (средно 2090,0 копия/ml) и без активно заболяване, свързано със СПИН, които не са ваксинирани преди това с пневмококова ваксина, получават 3 дози Prevenar 13. Съгласно общите препоръки впоследствие им е приложена еднократна доза от 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Ваксините са прилагани през интервали от 1 месец. Имуните отговори са оценени при 259-270 участници, подходящи за оценка, приблизително 1 месец след всяка доза от ваксината. След първата доза Prevenar 13 води до нива на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством OPA GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с нивата преди ваксинацията. След втората и третата доза Prevenar 13 имунните отговори са сравними с тези след първата доза или по-високи от тях.

Възрастни, ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина

HIV-инфектирани възрастни  $\geq 18$ -годишна възраст със  $\text{CD4} \geq 200$  клетки/ $\mu\text{l}$  (средно 609,1 клетки/ $\mu\text{l}$ ) и вирусен товар  $< 50\,000$  копия/ml (средно 330,6 копия/ml), които са без активно заболяване, свързано със СПИН, и са били ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, приложена най-малко 6 месеца преди включването им, получават 3 дози Prevenar 13 при включването, 6 месеца и 12 месеца след първата доза Prevenar 13. Имуните отговори са оценени при 231-255 участници, подходящи за оценка, приблизително 1 месец след всяка доза от Prevenar 13. След първата доза Prevenar 13 води до нива на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством OPA GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с тези преди ваксинацията. След втората и третата доза Prevenar 13 имунните отговори са сравними с тези след първата доза или по-високи от тях. В проучването 162 индивиди са получили една предходна доза 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, 143 индивиди – две предходни дози, и 26 индивиди - повече от 2 предходни дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Участниците, получили две или повече предходни дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, демонстрират сходен имуноен отговор в сравнение с получилите една предходна доза.

*Трансплантация на хемопоетични стволови клетки*

Деца и възрастни с трансплантация на алогенни хемопоетични стволови клетки (ТХСК) на възраст  $\geq 2$  години в пълна хематологична ремисия на подлежащото заболяване или в случаите

на много добра частична ремисия при лимфома и миелома, получават три дози Prevenar 13 с интервал между дозите от минимум 1 месец. Първата доза е прилагана от 3 до 6 месеца след ТХСК. Четвърта (бустер) доза от Prevenar 13 е прилагана 6 месеца след третата доза. Съгласно общите препоръки 1 месец след четвъртата доза Prevenar 13 е приложена еднократна доза от 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Имунните отговори, измерени посредством IgG GMC, са оценени при 168-211 участници, подходящи за оценка, приблизително 1 месец след ваксинацията. Prevenar 13 води до повишаване на нивата на антителата след прилагането на всяка доза. Имунните отговори след четвъртата доза Prevenar 13 са статистически значимо по-високи при всички серотипове в сравнение с тези след третата доза. При това проучване не са измервани титрите на функционалните антитела (OPA титрите).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане, локална поносимост и репродуктивна токсичност и токсичност по отношение развитието.

# **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

## **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Янтарна киселина  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции

За адюванта, вижте точка 2.

## **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml инжекционна суспензия във флакон (стъкло тип I) с несъдържаща латекс сива хлоробутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева отчупваща се обкатка и полипропиленова отчупваща се капачка.

Опаковки от 1, 5, 10, 25 и 50.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

При съхранение може да се наблюдават бяла утайка и бистра надутаечна течност. Това не е признак за влошаване на качеството.

Преди прилагане ваксината трябва да се разклати добре, за да се получи хомогенна бяла суспензия и да се прегледа визуално за евентуални частици и/или промени във външния вид. Не използвайте, ако съдържанието изглежда различно.

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 09 декември 2009 г.  
Дата на последно подновяване: 18 септември 2014 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Prevenar 13 инжекционна суспензия в многодозова опаковка  
пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)  
[pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)]

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 доза (0,5 ml) съдържа:

Пневмококов полизахарид серотип 1 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 1<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 3 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 3<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 4 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 4<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 5 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 5<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 6A <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 6A<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 6B <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 6B<sup>1</sup></i> )	4,4 µg
Пневмококов полизахарид серотип 7F <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 7F<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 9V <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 9V<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 14 <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 14<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 18C <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 18C<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 19A <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 19A<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 19F <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 19F<sup>1</sup></i> )	2,2 µg
Пневмококов полизахарид серотип 23F <sup>1</sup> ( <i>Pneumococcal polysaccharide serotype 23F<sup>1</sup></i> )	2,2 µg

<sup>1</sup>Конюгиран с CRM<sub>197</sub> носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат.

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително 32 µg CRM<sub>197</sub> носещ белтък и 0,125 mg алуминий.

### Помощни вещества с известно действие

Prevenar 13 съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всяка доза 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Това е многодозова опаковка. Вижте точка 6.5 за броя на дозите в опаковка.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспензия в многодозова опаковка (4 дози)  
Ваксината представлява хомогенна бяла суспензия.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване, пневмония и остро възпаление на средното ухо, причинено от *Streptococcus pneumoniae*, при кърмачета, деца и юноши на възраст от 6 седмици до 17 години.

Активна имунизация за превенция на инвазивно заболяване и пневмония, причинени от *Streptococcus pneumoniae*, при възрастни  $\geq 18$  години и в старческа възраст.

За информация относно предпазване от конкретни пневмококови серотипове вижте точки 4.4 и 5.1.



Използването на Prevenar 13 трябва да се основава на официалните препоръки, като се има предвид рискът от инвазивно заболяване и пневмония при различни възрастови групи, подлежащите съпътстващи заболявания, както и вариабилната епидемиология на серотиповете в различните географски области.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Имунизационната схема за Prevenar 13 трябва да се основава на официалните препоръки.

### Дозировка

#### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

Препоръчва се кърмачетата, които получават първа доза от Prevenar 13, да завършат курса на ваксинация с Prevenar 13.

#### Кърмачета на възраст 6 седмици-6 месеца

##### *Първична имунизация с три дози*

Препоръчителната имунизационна серия се състои от четири дози, всяка от 0,5 ml. Основната серия при кърмачета се състои от три дози, като първата доза обикновено се прилага на възраст 2 месеца и с интервал от поне 1 месец между дозите. Първата доза може да се приложи най-рано на възраст от шест седмици. Четвъртата (бустер) доза се препоръчва на възраст между 11 и 15 месеца.

##### *Първична имунизация с две дози*

Като алтернативен вариант, когато Prevenar 13 се прилага като част от рутинната имунизационна програма при кърмачета, трябва да се приложи серия от три дози, всяка от по 0,5 ml. Първата доза може да се приложи от 2 месечна възраст, а втората доза – 2 месеца по-късно. Третата (бустер) доза се препоръчва на възраст между 11 и 15 месеца (вж. точка 5.1).

#### Преждевременно родени кърмачета (< 37 гестационна седмица)

При преждевременно родени кърмачета препоръчителната имунизационна серия се състои от четири дози по 0,5 ml. Първичната серия за кърмачета се състои от три дози, като първата доза се прилага на възраст 2 месеца и с интервал от най-малко 1 месец между дозите. Първата доза може да се приложи още на възраст шест седмици. Четвъртата (бустер) доза се препоръчва между 11 и 15 месечна възраст (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### Неваксинирани кърмачета и деца на възраст $\geq 7$ месеца

##### *Кърмачета на възраст 7-11 месеца*

Две дози, всяка от по 0,5 ml, с интервал от поне 1 месец между дозите. Трета доза се препоръчва през втората година от живота.

##### *Деца на възраст 12-23 месеца*

Две дози, всяка от по 0,5 ml, с интервал от поне 2 месеца между дозите (вж. точка 5.1).

##### *Деца и юноши на възраст 2-17 години*

Една еднократна доза от 0,5 ml.

#### Схема за ваксиниране с Prevenar 13 за кърмачета и деца, които преди това са били ваксинирани с Prevenar (7-валентна) (*Streptococcus pneumoniae* серотипове 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F)

Prevenar 13 съдържа същите 7 серотипа, включени в Prevenar, като се използва същият носещ белтък CRM<sub>197</sub>.

Кърмачетата и децата, които са започнали имунизация с Prevenar, могат да преминат на Prevenar 13 във всеки един момент от схемата.

#### *Малки деца (12-59 месеца) напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна)*

Малки деца, които се считат за напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна), трябва да получат една доза от 0,5 ml Prevenar 13, за да се изгради имунен отговор към 6-те допълнителни серотипа. Тази доза Prevenar 13 трябва да бъде приложена поне 8 седмици след последната доза Prevenar (7-валентна) (вж. точка 5.1).

#### *Деца и юноши на възраст 5–17 години*

Деца на възраст от 5 до 17 години могат да получат еднократна доза от Prevenar 13, ако те са били ваксинирани преди това с една или повече дози Prevenar. Тази доза Prevenar 13 трябва да се приложи поне 8 седмици след последната доза Prevenar (7-валентна) (вж. точка 5.1).

#### Възрастни $\geq 18$ години и старческа възраст

Една еднократна доза.

Необходимостта от реваксинация с последваща доза Prevenar 13 не е установена.

Независимо от предходния пневмококов ваксинационен статус, ако употребата на 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина се счита за подходяща, трябва да бъде приложен първо Prevenar 13 (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### Специални популации

Индивидите, които имат подлежащи заболявания, предразполагащи ги към инвазивно пневмококово заболяване (като например сърповидно-клетъчна анемия или HIV инфекция), включително ваксинираните преди това с една или повече дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, могат да получат поне една доза Prevenar 13 (вж. точка 5.1).

При индивиди с трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК) препоръчителната имунизационна серия се състои от четири дози Prevenar 13, всяка от които е по 0,5 ml.

Първичната серия се състои от три дози, като първата доза се прилага от 3 до 6 месеца след ТХСК и на интервал от минимум 1 месец между дозите. Препоръчва се прилагане на четвърта (бустер) доза 6 месеца след третата доза (вж. точка 5.1).

#### Начин на приложение

Ваксината трябва да се прилага чрез интрамускулно инжектиране. Предпочитаните места са антеролатералната част на бедрото (*musculus vastus lateralis*) при кърмачета или делтоидният мускул на мишницата при деца и възрастни.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към дифтериен токсоид.

Както и при други ваксини, прилагането на Prevenar 13 трябва да се отложи при лица, страдащи от остро, тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция като простуда обаче не трябва да води до отлагане на ваксинацията.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Prevenar 13 не трябва да се прилага вътресъдово.

Както при всички инжекционни ваксини, за редките случаи на анафилактична реакция след прилагане на ваксината винаги трябва да е осигурено подходящо медицинско лечение и наблюдение.

Тази ваксина не трябва да се прилага като интрамускулна инжекция при индивиди с тромбоцитопения или друго нарушение на кръвосъсирването, което би било противопоказание за интрамускулно инжектиране, но може да се приложи подкожно, ако потенциалната полза категорично превишава рисковете (вж. точка 5.1).

Prevenar 13 осигурява защита само срещу серотипове на *Streptococcus pneumoniae*, включени във ваксината, и не осигурява защита срещу други микроорганизми, причиняващи инвазивни заболявания, пневмония или възпаление на средното ухо. Както всички други ваксини, така и Prevenar 13 може да не осигури защита за всички индивиди, получаващи ваксината, от пневмококово заболяване. За най-актуалната епидемиологична информация във Вашата страна трябва да се консултирате със съответната национална организация.

При индивиди с нарушена имунна реактивност, независимо дали вследствие на имunosупресивна терапия, генетичен дефект, инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), или други причини, може да се наблюдава по-слабо образуване на антитела в отговор на активната имунизация.

Данни за безопасност и имуногенност са налични за ограничен брой индивиди със сърповидно-клетъчна анемия, HIV инфекция или с трансплантация на хемопоетични стволови клетки (вж. точка 5.1). Липсват данни за безопасност и имуногенност на Prevenar 13 при индивиди от други специфични имунокомпрометирани групи (напр. злокачествени образувания или нефротичен синдром) и ваксинацията следва да бъде преценявана индивидуално.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80 (вж. точка 2). Полисорбат 80 може да причини реакции на свръхчувствителност.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

При клинични проучвания Prevenar 13 води до имунен отговор към всички тринадесет серотипа, включени във ваксината. Имуният отговор за серотип 3 след бустер доза не е увеличен над нивата, наблюдавани след имунизационната серия при кърмачета; клиничното значение на това наблюдение за индуцирането на имунологична памет за серотип 3 е неизвестно (вж. точка 5.1).

Частта на отговорилите с функционални антитела (ОРА титри  $\geq 1:8$ ) към серотипове 1, 3 и 5 е висока. Средните геометрични ОРА титри, обаче, са по-ниски, отколкото срещу всеки от останалите допълнителни ваксинални серотипове. Клиничното значение на това наблюдение за протективната ефикасност е неизвестно (вж. точка 5.1).

Ограничени данни показват, че 7-валентният Prevenar (първична имунизация с три дози) индуцира приемлив имунен отговор при кърмачета със сърповидно-клетъчна анемия, с профил на безопасност, подобен на наблюдавания при не-високорискови групи (вж. точка 5.1).

Деца под 2-годишна възраст трябва да се ваксинират с Prevenar 13 съгласно подходящата за възрастта им схема (вж. точка 4.2). Употребата на пневмококова конюгатна ваксина не замества използването на 23-валентни пневмококови полизахаридни ваксини при деца на възраст  $\geq 2$  години със състояния (като например сърповидно-клетъчна анемия, аспленизъм, инфекция с HIV, хронично заболяване или имунокомпрометирани), които ги излагат на по-висок риск от

инвазивно заболяване, причинено от *Streptococcus pneumoniae*. Във всички случаи, когато това се препоръчва, децата в риск на възраст  $\geq 24$  месеца, които са имунизирани по-рано с Prevenar 13, трябва да получат 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Интервалът между 13-валентната пневмококова конюгатна ваксина (Prevenar 13) и 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина трябва да бъде не по-малък от 8 седмици. Няма данни дали използването на 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина при деца, които не са или са имунизирани по-рано с Prevenar 13, може да доведе до по-слаб отговор към следващи дози Prevenar 13.

Потенциалният риск от апнея и необходимостта от проследяване на дишането в продължение на 48-72 часа трябва да се вземат предвид, когато се прилага първична имунизация на преждевременно родени много преди термина (родени  $\leq 28$  гестационна седмица) и особено при тези с предишна анамнеза за недоразвитие на дихателната система. Тъй като ползата от ваксинирането при тази група новородени е голяма, ваксинирането не трябва да се отменя или отлага.

Очаква се защитата срещу възпаление на средното ухо, причинено от серотипове, съдържащи се във ваксината, да е по-слаба от защитата срещу инвазивно заболяване. Тъй като възпаление на средното ухо се причинява от редица организми, различни от съдържащите се във ваксината пневмококови серотипове, защитата срещу всички възпаления на средното ухо се очаква да е слаба (вж. точка 5.1).

Когато Prevenar 13 се прилага едновременно с Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), честотата на фебрилни реакции е сходна с тази, наблюдавана при едновременно приложение на Prevenar (7-валентна) и Infanrix hexa (вж. точка 4.8). При едновременното приложение на Prevenar 13 и Infanrix hexa се наблюдава повишена честота на съобщаване на конвулсии (със или без треска) и епизод на хипотонус-понижена реактивност (ННЕ) (вж. точка 4.8).

Антипиретичното лечение трябва да се започва съгласно националния консенсус за лечение на деца с гърчове или предхождаща анамнеза за фебрилни гърчове, както и при всички деца, получаващи Prevenar 13 едновременно с целоклетъчни ваксини срещу коклюш.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

Prevenar 13 може да се прилага едновременно с всеки от следните ваксинални антигени, било то като моновалентна или комбинирана ваксина: дифтерия, тетанус, ацелуларна или целоклетъчна за коклюш, *Haemophilus influenzae* тип b, инактивиран полиомиелит, хепатит В (вж. точка 4.4 за указанията относно Infanrix hexa), менингококи серогрупа С, морбили, паротид, рубеола, варицела и ротавирусна ваксина.

Prevenar 13 може да се прилага и между 12-23 месеца, съвместно с конюгираната с тетаничен токсин полизахаридна ваксина срещу менингококи серогрупи А, С, W и Y на деца, които са получили подходяща първоначална ваксинация с Prevenar 13 (съгласно местните препоръки).

Данни от постмаркетингово клинично изпитване, оценяващо ефекта от профилактичната употреба на антипиретици (ибупрофен и парацетамол) върху имунния отговор към Prevenar 13, предполагат, че едновременната употреба или употребата в рамките на деня на ваксинацията на парацетамол може да намали имунния отговор към Prevenar 13 след серията в кърмаческа възраст. Отговорът към бустерната доза, приложена на 12-тия месец, е незасегнат. Клиничното значение на това наблюдение е неизвестно.

##### Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Понастоящем няма налични данни по отношение на едновременната употреба с други ваксини.

### Възрастни от 18 до 49 години

Няма налични данни по отношение на едновременната употреба с други ваксини.

### Възрастни на 50 и над 50 години

Prevenar 13 може да бъде прилаган едновременно със сезонната тривалентна инактивирана ваксина срещу грип (TIV).

В две проучвания, проведени при възрастни на 50-59 и 65 години и по-възрастни, е демонстрирано, че Prevenar 13 може да бъде прилаган едновременно с тривалентна инактивирана ваксина срещу грип (TIV). Отговорите към всичките три TIV антигена са сравними при самостоятелно приложение на TIV и едновременно приложение с Prevenar 13.

При едновременно приложение на Prevenar 13 с TIV, имунният отговор към Prevenar 13 е по-слаб в сравнение със самостоятелното приложение на Prevenar 13, това обаче няма дългосрочно въздействие върху нивата на антитела в кръвта.

В трето проучване при възрастни от 50 до 93 години е демонстрирано, че Prevenar 13 може да бъде прилагана едновременно със сезонната квадриливалентна инактивирана противогрипна ваксина (quadrivalent inactivated influenza vaccine, QIV). Имунните отговори към всичките четири щама на QIV са не по-малко ефикасни, когато Prevenar 13 се прилага едновременно с QIV в сравнение със самостоятелното приложение на QIV.

Имунните отговори към Prevenar 13 са не по-малко ефикасни, когато Prevenar 13 се прилага едновременно с QIV в сравнение със самостоятелното приложение на Prevenar 13. Както при едновременното приложение с тривалентни ваксини, имунните отговори към някои пневмококови серотипа са по-ниски, когато двете ваксини се прилагат едновременно.

Едновременната употреба с други ваксини не е проучвана.

Различните инжекционни ваксини трябва винаги да се прилагат на различни места на ваксиниране.

Едновременното приложение на Prevenar 13 и 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина не е проучвано. В клинични проучвания при прилагане на Prevenar 13 една година след 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина имунният отговор е по-слаб за всички серотипове в сравнение с приложението на Prevenar 13 при индивиди, които не са били имунизирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Клиничната значимост на това е неизвестна.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Липсват данни от употребата на пневмококова 13-валентна конюгатна ваксина при бременни жени. Ето защо употребата на Prevenar 13 трябва да се избягва по време на бременност.

### Кърмене

Не е известно дали пневмококовата 13-валентна конюгатна ваксина се екскретира в кърмата.

### Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или косвени увреждащи ефекти по отношение репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Prevenar 13 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от ефектите, упоменати в точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“, могат обаче да засегнат временно способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Анализът на честотите на съобщаване в постмаркетинговия период предполага потенциално повишен риск от конвулсии със или без треска и ННЕ, когато се сравняват групи, съобщили за употреба на Prevenar 13 с Infanrix hexa, с такива, съобщили за употреба на Prevenar 13 самостоятелно.

Нежеланите реакции, съобщавани при клинични проучвания или от постмаркетинговия опит, за всички възрастови групи са изброени в този раздел по системно-органен клас, в низходящ ред по отношение на честота и сериозност. Честотата се дефинира, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години

Безопасността на ваксината е оценена в различни контролирани клинични проучвания, при които са приложени 14 267 дози на 4 429 здрави кърмачета на възраст от 6 седмици за първата ваксинация и на възраст 11-16 месеца за бустерната доза. При всички проучвания при кърмачета Prevenar 13 е прилаган едновременно с рутинните педиатрични ваксини (вж. точка 4.5).

Безопасността е оценена също и при 354 неваксинирани преди това деца (на възраст от 7 месеца до 5 години).

Най-често съобщаваните нежелани реакции при деца на възраст 6 седмици до 5 години са реакции на мястото на ваксиниране, фебрилитет, раздразнимост, понижен апетит и повишена и/или намалена сънливост.

В клинично проучване при кърмачета на възраст от 2, 3 и 4 месеца съобщенията за треска (температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) са с по-висока честота при кърмачетата, приемали Prevenar (7-валентна) едновременно с Infanrix hexa (28,3% до 42,3%), отколкото при кърмачетата, приемали само Infanrix hexa (15,6% до 23,1%). След бустер доза, приложена на възраст 12 до 15 месеца, се съобщава за треска (температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) при 50,0% от кърмачетата, приемали едновременно Prevenar (7-валентна) и Infanrix hexa, в сравнение с 33,6% от кърмачетата, приемали самостоятелно Infanrix hexa. Тези реакции са били най-често умерени (температури по-ниски или равни на  $39^{\circ}\text{C}$ ) и преходни.

Съобщава се повишение на реакциите на мястото на ваксиниране при деца на възраст над 12 месеца в сравнение с кърмачета по време на първичната имунизация с Prevenar 13.

##### *Нежелани реакции от клинични проучвания*

При клиничните проучвания профилът на безопасност на Prevenar 13 е сходен с този на Prevenar. Следните честоти се основават на нежеланите реакции, оценени при клиничните проучвания с Prevenar 13:

##### Нарушения на имунната система:

Редки: Реакции на свръхчувствителност, включително фациален оток, задух, бронхоспазм

##### Нарушения на нервната система:

Нечести: Гърчове (включително фебрилни гърчове)

Редки: Епизод на хипотонус-понижена реактивност

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: Намален апетит  
Чести: Повръщане; диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Обрив  
Нечести: Уртикария или уртикария-подобен обрив

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Пирексия; раздразнителност; някакъв еритем на мястото на ваксиниране, индурация/подуване или болка/болезнена чувствителност; сомнолентност; лошо качество на съня  
Еритем на мястото на ваксиниране или индурация/подуване 2,5 cm–7,0 cm (след бустер дозата и при по-големи деца [на възраст 2 до 5 години])  
Чести: Пирексия > 39°C; увреждане на движенията в мястото на ваксиниране (поради болка); еритем на мястото на ваксиниране или индурация/подуване 2,5 cm–7,0 cm (след схемата за кърмачета)  
Нечести: Еритем на мястото на ваксиниране, индурация/подуване > 7,0 cm; плач

Допълнителна информация при специални популации:

Апнея при много недоносени кърмачета ( $\leq 28$  гестационна седмица) (вж. точка 4.4).

Деца и юноши на възраст 6 до 17 години

Безопасността е оценена при 592 деца (294 деца на възраст 5 до 10 години, имунизирани преди това с поне една доза Prevenar, и 298 деца на възраст 10 до 17 години, които не са получавали пневмококова ваксина).

Най-честите нежелани събития при деца и юноши на възраст 6 до 17 години са:

Нарушения на нервната система:

Чести: Главоболия

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: Намален апетит  
Чести: Повръщане; диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: Обрив; уртикария или уртикария-подобен обрив

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Раздразнителност; еритем на мястото на ваксиниране; втвърдяване/подуване или болка/болезненост; сомнолентност; лошо качество на съня;  
болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране (включително нарушение на движенията)  
Чести: Пирексия

Други нежелани събития, наблюдавани преди това при кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години, може също да са приложими към тази възрастова група, но не са наблюдавани в това проучване вероятно поради малкия размер на извадката.

Допълнителна информация при специални популации

Децата и юношите със сърповидно-клетъчна анемия, HIV инфекция или трансплантация на хемопоетични стволови клетки имат сходни честоти на нежелани реакции, с изключение на

това, че главоболието, повръщането, диарията, пирексията, отпадналостта, артралгията и миалгията са много чести.

#### Възрастни $\geq 18$ години и старческа възраст

Безопасността е оценена в 7 клинични проучвания, включващи 91 593 възрастни от 18 до 101 години. Prevenar 13 е приложен на 48 806 възрастни; 2 616 (5,4%) на възраст от 50 до 64 години и 45 291 (92,8%) на възраст на и над 65 години. Едно от 7-те проучвания включва група възрастни (n=899) от 18 до 49 години, на които е приложен Prevenar 13 и които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. От получените Prevenar 13, 1 916 възрастни са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина поне 3 години преди ваксинирането в проучването и 46 890 не са били ваксинирани с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

По-високата възраст е свързана с тенденция към по-ниска честота на нежелани реакции; възрастните над 65 години (независимо от предшестващия ваксинационен статус) съобщават по-малко нежелани реакции, отколкото по-младите възрастни, като нежеланите лекарствени реакции са най-чести при най-младите възрастни – на 18 до 29 години.

Като цяло категориите по честота са сходни за всички възрастови групи, с изключение на повръщането, което е много често ( $\geq 1/10$ ) при възрастни на 18 до 49 години и често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при всички останали възрастови групи, а пирексията е много честа при възрастни на 18 до 29 години и честа при всички останали възрастови групи. Силна болка/болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране и тежко ограничение на движението на ръката са много чести при възрастни на 18 до 39 години и чести при всички останали възрастови групи.

#### Нежелани реакции от клиничните проучвания

Локални реакции и системни събития са търсени ежедневно след всяко ваксиниране в продължение на 14 дни при 6 проучвания и 7 дни в останалото проучване. Следващите честоти се базират на нежеланите реакции, оценени при клиничните проучвания с Prevenar 13 при възрастни.

#### Нарушения на метаболизма и храненето:

Много чести: Намален апетит

#### Нарушения на нервната система:

Много чести: Главоболие

#### Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: Диария; повръщане (при възрастни на 18 до 49 години)

Чести: Повръщане (при възрастни на 50 и повече години)

Нечести: Гадене

#### Нарушения на имунната система:

Нечести: Реакции на свръхчувствителност, включително оток на лицето, задух, бронхоспазъм

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много чести: Обрив

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: Втрисане; умора; еритем на мястото на ваксиниране; индурация/подуване на мястото на ваксиниране; болка/болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране (силна болка/болезнена чувствителност на мястото на ваксиниране е много честа при възрастни на 18 до 39 години); ограничение на движението на ръката (тежко



ограничение на движението на ръката е много често при възрастни на 18 до 39 години)  
Чести: Пирексия (много честа при възрастни на 18 до 29 години)  
Нечести: Лимфаденопатия, локализирана в зоната на ваксиниране

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много чести: Артралгия; миалгия

Като цяло не са наблюдавани значими разлики в честотите на нежеланите реакции при приложение на Prevenar 13 при възрастни, които са били ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина.

Допълнителна информация при специални популации

Възрастните с HIV инфекция имат сходни честоти на нежелани реакции, с изключение на това, че пирексията и повръщането са много чести, а гаденето – често.

Възрастните с трансплантация на хемопоетични стволови клетки имат сходни честоти на нежелани реакции, с изключение на това, че пирексията и повръщането са много чести.

По-висока честота на някои от очакваните системни реакции е наблюдавана, когато Prevenar 13 е прилаган едновременно с тривалентна инактивирана ваксина против грип (TIV) в сравнение със самостоятелно прилагане на TIV (главоболие, втрисане, обрив, намален апетит, артралгия и миалгия) или самостоятелно прилагане на Prevenar 13 (главоболие, умора, втрисане, намален апетит и артралгия).

*Нежелани реакции от постмаркетинговия опит с Prevenar 13*

Следните се приемат за нежелани лекарствени реакции на Prevenar 13; тъй като са получени от спонтанни съобщения, честотата не може да бъде определена и поради това се класифицират в категория „с неизвестна честота“.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Лимфаденопатия (локализирана в областта на мястото на ваксиниране)

Нарушения на имунната система:

Анафилактична/анафилактоидна реакция, включително шок; ангиоедем

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Еритема мултиформе

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Уртикария на мястото на ваксиниране; дерматит на мястото на ваксиниране; сърбеж на мястото на ваксиниране; зачервяване

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

## 4.9 Предозиране

При кърмачета и деца се съобщават случаи на предозиране на Prevenar 13, дефинирано като приложение на следващите дози по-скоро след предхождащата доза, отколкото се препоръчва. По правило нежеланите събития, съобщавани при предозиране, съответстват на съобщаваните при дози, прилагани по препоръчваните педиатрични схеми за Prevenar 13.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, пневмококови ваксини; АТС код: J07AL02

Prevenar 13 съдържа 7-те пневмококови капсулни полизахариди, които са в Prevenar (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F), плюс 6 допълнителни полизахариди (1, 3, 5, 6А, 7F, 19А), като всички са конюгирани с носещия белтък CRM<sub>197</sub>.

#### Разпространение на заболяването

##### *Кърмачета и деца на възраст от 6 седмици до 5 години*

Въз основа на надзора на серотиповете в Европа, извършен преди пускането на Prevenar, се изчислява, че Prevenar 13 покрива 73-100% (в зависимост от държавата) от серотиповете, причиняващи инвазивно пневмококово заболяване (ИПЗ) при деца на възраст под 5 години. В тази възрастова група на серотипове 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А се дължат 15,6% до 59,7% от инвазивните заболявания в зависимост от държавата, изследвания времеви период и употребата на Prevenar.

Острото възпаление на средното ухо (ОВСУ) е често срещано детско заболяване с различна етиология. Бактерии може да са причинители на 60-70% от клиничните епизоди на ОВСУ. *S. pneumoniae* е един от най-честите причинители на бактериално ОВСУ в световен мащаб.

Изчислява се, че Prevenar 13 покрива над 90% от серотиповете, причиняващи резистентно на антимикробни средства ИПЗ.

##### *Деца и юноши на възраст 6 до 17 години*

При деца и юноши на възраст от 6 до 17 години честотата на пневмококово заболяване е ниска, въпреки това има повишен риск от заболяемост и смъртност при тези със съпътстващи заболявания.

##### *Възрастни ≥18 години и в старческа възраст*

Пневмонията е най-честата клинична проява на пневмококово заболяване при възрастни.

Съобщената честота на пневмония, придобита в обществото (ППО), и ИПЗ в Европа варира според държавата, увеличава се с възрастта след 50 години и е най-висока при индивиди на възраст ≥65 години. *S. pneumoniae* е най-честият причинител на ППО и се счита, че отговаря за приблизително 30% от всички случаи на ППО, налагащи хоспитализация при възрастни в развитите държави.

Бактериемичната пневмония (приблизително 80% от ИПЗ при възрастни), бактериемията без огнище и менингитът са най-честите прояви на ИПЗ при възрастни. Въз основа на данните от надзора след въвеждането на Prevenar, но преди въвеждането на Prevenar 13 във ваксинационните програми при деца, пневмококовите серотипове в Prevenar 13 вероятно са отговорни за най-малко 50 - 76% (в зависимост от държавата) от ИПЗ при възрастни.

Рискът от ППО и ИПЗ при възрастни също се увеличава при подлежащи хронични заболявания, по-конкретно анатомична или функционална аспления, захарен диабет, астма, хронично сърдечно-съдово, белодробно, бъбречно или чернодробно заболяване и е най-висок при имunosупресирани, като тези със злокачествени хематологични заболявания или HIV инфекция.

### Клинични проучвания за имуногенност с Prevenar 13 при кърмачета, деца и юноши

Протективната ефикасност на Prevenar 13 срещу ИПЗ не е изследвана. Както се препоръчва от Световната здравна организация (СЗО), оценката на потенциалната ефикасност срещу ИПЗ при кърмачета и малки деца се основава на сравнение на имунните отговори към седемте обичайни серотипа, общи за Prevenar 13 и за Prevenar, за които е доказана протективна ефикасност (за ефикасност на Prevenar (7-валентен) при кърмачета и деца, вж. по-долу). Имуните отговори към допълнителните 6 серотипа също са определени количествено.

#### Проучване с Prevenar 13, съдържащ консерванта 2-феноксиетанол (2-PE):

Безопасността и имуногенността на Prevenar 13, съдържащ консерванта 2-PE (в многодозова опаковка), прилаган на здрави кърмачета на възраст от 8, 12 и 16 седмици, са сравнени с тези на Prevenar 13 без добавен консервант (250 кърмачета в група).

Пневмококовите имунни отговори са сравнени чрез използване на критерии за не по-малка ефективност, включително процентът на лицата с концентрации на серумен анти-полизахарид серотип специфичен IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  и сравнението на IgG GMC един месец след серията за кърмачета. Освен това са сравнени ОРА GMTs между участниците, получаващи Prevenar 13 със или без 2-PE.

Не по-малка ефективност за процента на лицата, постигащи концентрации на IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , е демонстрирана за всичките 13 серотипа (долната граница на 97,5% доверителния интервал (ДИ) за процентната разлика на отговорилите при  $0,35 \mu\text{g/ml}$  между групите е  $>-10\%$ ). Нещо повече, при всичките 13 серотипа е удовлетворен предварително дефинираният критерий за не по-малка ефективност за IgG GMC (долната граница на 97,5% ДИ на съотношението на GMC [GMR] е по-голяма от 0,5).

Съответно на това ОРА GMTs са сходни в двете групи, с изключение на серотип 3, при който са по-ниски, и серотип 18C, при който са по-високи в групата, получаваща Prevenar 13 с 2-PE.

#### Проучвания с Prevenar 13, несъдържащ консерванта 2-PE

##### *Имуни отговори след първична имунизация с три дози на кърмачета*

Проведени са клинични проучвания в голям брой Европейски страни и САЩ с използване на различни схеми на ваксиниране, включително две рандомизирани неинфериорни проучвания (Германия с използване на 2, 3, 4-месечна първична имунизация [006] и САЩ с използване на 2, 4, 6-месечна първична имунизация [004]). В тези две проучвания са сравнени пневмококовите имунни отговори чрез използване на набор от критерии за не по-малка ефективност, включително: процентът на лицата със серумен анти-полизахарид серотип специфичен IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  един месец след първичната имунизация и сравнението на средната геометрична на IgG концентрациите (ELISA GMC), освен това са сравнени титрите на функционални антители (ОРА) между лицата, получаващи Prevenar 13 и Prevenar. За шестте допълнителни серотипа тези стойности са сравнени с най-слабия отговор между всичките седем обичайни серотипове при получилите Prevenar.

Сравненията на имунния отговор при доказване на не по-малка ефективност за проучване 006 на базата на процента кърмачета, постигащи анти-полизахарид IgG концентрации  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , са дадени в Таблица 1. Резултатите за проучване 004 са подобни. Не по-малката ефективност на Prevenar 13 (долна граница на 95% ДИ за процентната разлика на отговорилите при  $0,35 \mu\text{g/ml}$  между групите  $>-10\%$ ) е демонстрирана за всичките 7 общи серотипа, с изключение на серотип 6В в проучване 006 и серотипове 6В и 9V в проучване 004, където за малко не е постигнато. Всичките седем общи серотипа отговарят на предварително дефинираните критерии за не по-малка ефективност за IgG ELISA GMC. Prevenar 13 води до сравними, макар и малко по-ниски нива на антителата, отколкото Prevenar за 7-те обичайни серотипа. Клиничното значение на тези разлики не е известно.

Не по-малката ефективност е постигната за 6-те допълнителни серотипа на базата на процента кърмачета, постигащи концентрации на антитела  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  и сравнение за IgG ELISA GMC в проучване 006 и за 5 от 6-те серотипа, с изключение на серотип 3, в проучване 004. За серотип 3 процентите на получилите Prevenar 13 със серумен IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  са 98,2% (проучване 006) и 63,5% (проучване 004).

<b>Таблица 1: Сравнение на процента на лицата, постигащи концентрации на IgG антителата срещу пневмококови полизахариди <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> след доза 3 от серията за кърмачета – проучване 006</b>			
<b>Серотип</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-валентен Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Разлика (95% ДИ)</b>
<b>Серотипове в Prevenar 7-валентна</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6В	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)
18С	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
<b>Допълнителни серотипове в Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6А	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19А	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)

\* Серотипът в Prevenar с най-ниския процент на отговор е 6В в проучване 006 (87,1%).

Prevenar 13 води до образуване на функционални антитела към всичките 13 ваксинални серотипа в проучвания 004 и 006. За 7-те общи серотипа няма разлики между групите в процента лица с ОРА титри  $\geq 1:8$ . За всеки от седемте общи серотипа  $> 96\%$  и  $> 90\%$  от получилите Prevenar 13 достигат ОРА титър  $\geq 1:8$  един месец след първичната имунизация съответно в проучвания 006 и 004.

За всеки от 6-те допълнителни серотипа Prevenar 13 води до ОРА титри  $\geq 1:8$  в 91,4% до 100% от ваксините един месец след първичната имунизация в проучвания 004/006. Средните геометрични титри на функционалните антитела (ОРА) за серотипове 1, 3 и 5 са по-ниски, отколкото титрите за всеки от другите допълнителни серотипове. Клиничното значение на това наблюдение за протективната ефикасност е неизвестно.

#### *Имунни отговори след първична имунизация на кърмачета с две дози*

Имуногенността след две дози при кърмачета е изследвана при четири проучвания. Тази част от кърмачетата, постигащи концентрация на IgG срещу пневмококови антикапсулни полизахариди  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  един месец след втората доза, варира от 79,6% до 98,5% за 11 от

13-те ваксинални серотипа. По-малка част от кърмачетата постигат този праг на концентрацията на антителата за серотип 6В (27,9% до 57,3%) и 23F (55,8% до 68,1%) за всички проучвания, използващи 2, 4-месечна схема, в сравнение с 58,4% за серотип 6В и 68,6% за 23F за едно проучване, използващо 3, 5-месечна схема. След бустер дозата всички ваксинални серотипове, включително 6В и 23F, имат имунни отговори в съответствие с адекватното начално имунизирание с първичната имунизация с две дози. При едно проучване в Обединеното кралство отговорите с функционални антитела (ОРА) са сравними за всички серотипове, включително 6В и 23F, в рамената на Prevenar и Prevenar 13 след първичната имунизация на възраст два и четири месеца и след бустер доза на 12-месечна възраст. За получаващите Prevenar 13 процентът на отговорилите с ОРА титър  $\geq 1:8$  е най-малко 87% след имунизационната серия при кърмачета и най-малко 93% след бустер дозата. Средните геометрични ОРА титри за серотипове 1, 3 и 5 са по-ниски, отколкото титрите за всеки от другите допълнителни серотипове. Клиничното значение на това наблюдение е неизвестно.

#### Отговор към бустер дозите след първична имунизация на кърмачета с две и три дози

След бустер дозата концентрациите на антителата се увеличават от нивото преди бустер дозата за всичките 13 серотипа. Концентрациите на антителата след бустер доза са по-високи за 12-те серотипа, отколкото тези, постигнати след първичните имунизации при кърмачета. Тези наблюдения съответстват на адекватно първично имунизирание (индукция на имунологична памет). Иmunният отговор за серотип 3 след бустер дозата не се увеличава над нивата, наблюдавани след серията за ваксиниране на кърмачета. Клиничното значение на това наблюдение по отношение на индуцирането на имунологична памет за серотип 3 е неизвестно.

Антитяловите отговори към бустер дозите след първична имунизация с две и три дози на кърмачета са сравними за всички 13 ваксинални серотипа.

При деца на възраст от 7 месеца до 5 години подходящите за възрастта схеми за наваксване на имунизацията (както е описано в точка 4.2) водят до нива на IgG антитела срещу пневмококовите капсулни полизахариди към всеки от 13-те серотипа, които са поне сравними с тези към първичната имунизация с три дози на кърмачета.

Персистирането на антитела и имунологичната памет са оценени в проучване при здрави деца, които са получили еднократна доза от Prevenar 13 поне 2 години, след като са имунизирани преди това или с 4 дози Prevenar, или серия от 3 дози Prevenar, последвана от Prevenar 13 на 12-месечна възраст, или 4 дози Prevenar 13.

Еднократната доза Prevenar 13 при деца на приблизителна възраст 3,4 години, независимо от предходна имунизация с Prevenar или Prevenar 13, предизвиква силен антитяло отговор, както към 7-те общи серотипа, така и към 6-те допълнителни серотипа в Prevenar 13.

От въвеждането на 7-валентния Prevenar през 2000 година данните от наблюдението на пневмококовите заболявания не показват, че имунният отговор, изграден от Prevenar в ранното детство, намалява с течение на времето.

#### Преждевременно родени кърмачета

Безопасността и имуногенността на Prevenar 13, приложен на 2, 3, 4 и 12 месеца, са оценени при приблизително 100 преждевременно родени кърмачета (средна изчислена гестационна възраст (EGA): 31 седмици, диапазон: 26 до 36 седмици) и сравнена с приблизително 100 кърмачета, родени на термина (средна EGA: 39 седмици, диапазон: 37 до 42 седмици).

Иmunните отговори при преждевременно родените и доносените кърмачета са сравнени, като е използвана пропорцията от индивиди, достигнали концентрация на пневмококов полизахарид свързващи IgG антитела  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 месец след серията при кърмачета - подходът, използван за сравняване на имуногенността на Prevenar 13 с Prevenar, основан на указанията на СЗО.

При повече от 85% се постига концентрация на пневмококов полизахарид свързващи IgG антитела  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 месец след серията при кърмачета, с изключение на серотипове 5 (71,7%), 6A (82,7%) и 6B (72,7%) в групата на преждевременно родените. За тези 3 серотипа делът на отговорилите сред преждевременно родените е значимо по-нисък, отколкото сред родените на термина. Приблизително един месец след бустерната доза делът на индивидите във всяка група, при които се постига същият този праг на концентрацията на антителата, е  $>97\%$  с изключение на серотип 3 (71% при преждевременно родените кърмачета и 79% при кърмачетата, родени на термина). Не е известно дали имунологичната памет към всички серотипове се индуцира при недоносени кърмачета. Като цяло серотип-специфичните IgG GMC са по-ниски за преждевременно родените, отколкото за родените на термина кърмачета.

След сериите при кърмачета OPA GMT са сходни при недоносени кърмачета, сравнено с кърмачета, родени на термина, освен за серотип 5, при който са по-ниски при недоносените кърмачета. OPA GMT след бустерната доза, сравнени с тези след сериите при кърмачета, са подобни или по-ниски за 4 серотипа (4, 14, 18C и 19F) и са статистически значимо по-високи за 6 от 13-те серотипа (1, 3, 5, 7F, 9V и 19A) при недоносени кърмачета, сравнено с 10 от 13-те серотипа (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A и 23F) при доносени кърмачета.

#### Деца (12-59 месеца), напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна)

След приложение на еднократна доза Prevenar 13 на деца (12-59 месеца), които се считат напълно имунизирани с Prevenar (7-валентна) (първична серия с 2 или с 3 дози плюс бустерна доза), процентът, постигащ серумен нива на IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  и OPA титри  $\geq 1:8$ , е поне 90%. Все пак 3 (серотип 1, 5 и 6A) от 6-те допълнителни серотипа са показали по-ниски IgG GMC и OPA GMT в сравнение с деца, които са получили поне една предходна ваксинация с Prevenar 13. Клиничната значимост на по-ниските GMC and GMT в момента е неизвестна.

#### Неваксинирани деца (12-23 месеца)

Проучванията при неваксинирани деца (12-23 месеца) с Prevenar (7-валентна) показват, че са необходими 2 дози за постигане на концентрации на серумен IgG за 6B и 23F, подобни на тези, индуцирани от серии с 3 дози при кърмачета.

#### Деца и юноши на възраст 5 до 17 години

В отворено проучване при 592 здрави деца и юноши, включително такива с астма (17,4%), които може да са предразположени към пневмококова инфекция, Prevenar 13 предизвиква имунни отговори към всичките 13 серотипа. Еднократна доза Prevenar 13 е поставена на деца на възраст 5 до 10 години, ваксинирани преди това с поне 1 доза Prevenar, и деца и юноши на 10 до 17 години, които никога не са получавали пневмококова ваксина.

И при децата на възраст 5 до 10 години, и при деца и юноши на възраст 10 до 17 години, имунният отговор към Prevenar 13 е не по-лош от този към Prevenar за 7-те общи серотипа и този към Prevenar 13 за 6-те допълнителни серотипа, сравнено с имунния отговор след четвъртата доза при кърмачета, ваксинирани на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца, което е измерено чрез серумен IgG.

При деца и юноши на възраст 10 до 17 години OPA GMTs 1 месец след ваксиниране са били не по-лоши от OPA GMTs в групата 5 до 10 години за 12 от 13-те серотипа (с изключение на серотип 3).

#### Имунни отговори след подкожно приложение

Подкожното приложение на Prevenar 13 е оценено в едно несравнително проучване при 185 здрави кърмачета и деца от японски произход, които са получили 4 дози на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца. Проучването показва, че безопасността и имуногенността са като цяло сравними с наблюденията, направени в проучванията на интрамускулното приложение.

## Ефективност на Prevenar 13

### Инвазивно пневмококово заболяване

Данните, публикувани от Public Health England, сочат, че четири години след въвеждането на Prevenar като първична имунизация при кърмачета с две дози и последваща бустерна доза през втората година от живота и при 94% ваксинално покритие, в Англия и Уелс се наблюдава понижение от 98% (95% ДИ 95; 99) на заболяемостта, дължаща се на 7-те ваксинални серотипа. Впоследствие, четири години след преминаването към Prevenar 13, допълнителното понижение на честотата на ИПЗ, причинено от 7-те серотипа в Prevenar, варира от 76% при децата на възраст под 2 години, до 91% при тези на възраст 5-14 години. Отделните понижения за всеки от 5-те допълнителни серотипа в Prevenar 13 (не са наблюдавани случаи на ИПЗ, причинено от серотип 5) по възрастова група са показани в Таблица 2 и варират от 68% (серотип 3) до 100% (серотип 6А) за децата на възраст под 5 години. Значително понижение на честотата се наблюдава и при групите на по-голяма възраст, които не са ваксинирани с Prevenar 13 (индиректен ефект).

Таблица 2: Брой случаи и понижение на честотата на ИПЗ по серотипове през периода 2013/14 спрямо периода 2008/09-2009/10 (2008/10) по възраст в Англия и Уелс									
	<5 годишна възраст			5 до 64-годишна възраст			≥65-годишна възраст		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% понижение на честотата (95% ДИ*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% понижение на честотата (95% ДИ*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% понижение на честотата (95% ДИ*)
<b>Допълнителни серотипове, включени в Prevenar 13</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
<b>6А</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
<b>19А</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**

- § Коригирано спрямо дял на серотипизирани проби, липсваща възраст, знаменател, сравнен с периода 2009/10, и спрямо тенденцията в общото инвазивно пневмококово заболяване до 2009/10 (след което не е правена корекция спрямо тенденцията).
- \* 95% ДИ, изведен от интервал на Поасон, основан на свръхразсейване 2,1, наблюдавано при моделирането на данните от 2000-06 относно всякакво ИПЗ преди Prevenar.
- \*\*  $p < 0,005$  за обхващане на 6А, при което  $p = 0,002$

### *Възпаление на средното ухо (ВСУ)*

В публикувано изпитване, проведено в Израел, в което е използвана първична имунизация с две дози и последваща бустерна доза през втората година от живота, въздействието на Prevenar 13 върху ВСУ е документирано чрез основана на популацията система за активно наблюдение с култивиране на течност от средното ухо, получена посредством тимпаноцентеза, при деца в Израел на възраст под 2 години с ВСУ.

След въвеждането на Prevenar и последващото преминаване на Prevenar 13 има спад в честотата от 2,1 до 0,1 случая на 1 000 деца (95%) за серотиповете в Prevenar плюс серотип 6А и спад в честотата от 0,9 до 0,1 случая на 1 000 деца (89%) за допълнителните серотипове 1, 3, 5, 7F и 19А в Prevenar 13. Годишната честота на всички случаи на ВСУ, причинени от пневмококи, намалява от 9,6 на 2,1 случая на 1 000 деца (78%) между юли 2004 (преди въвеждането на Prevenar) и юни 2013 (след въвеждането на Prevenar 13).

### *Пневмония*

При многоцентрово обсервационно проучване във Франция, сравняващо периодите преди и след преминаването от Prevenar към Prevenar 13, има 16% (от 2 060 на 1 725 случая) понижение на всички случаи на пневмония, придобита в обществото (ППО), в спешните отделения при деца на възраст от 1 месец до 15 години. Пониженията са 53% (от 167 на 79 случая) ( $p < 0,001$ ) за случаите на ППО с плеврален излив и 63% (от 64 на 24 случая) ( $p < 0,001$ ) за микробиологично доказаните случаи на пневмококова ППО. На втората година след въвеждането на Prevenar 13 общият брой случаи на ППИ, причинена от 6-те допълнителни ваксинални серотипа в Prevenar 13, спада от 27 до 7 изолата (74%).

Намалението в случаите на пневмония по всякаква причина е най-отчетливо в по-младата ваксинирана възрастова група с намаление от 31,8% (от 757 на 516 случая) и 16,6% (от 833 на 695 случая) съответно във възрастовите групи <2 години и 2 до 5 години. Честотата при по-големите, предимно неваксинирани деца (>5 години), не се променя в течение на проучването.

При продължаваща система за наблюдение (2004 до 2013 г.) с цел документиране на въздействието на Prevenar и впоследствие на Prevenar 13 върху ППИ при деца на възраст под 5 години в Южен Израел с използване на първична имунизация с 2 дози и бустерна доза през втората година от живота, има понижение от 68% (95% ДИ 73; 61) на амбулаторните посещения и 32% (95% ДИ 39; 22) на хоспитализациите за алвеоларна ППИ след въвеждането на Prevenar 13 в сравнение с периода преди да бъде въведен Prevenar.

### Ефект върху назофарингеално носителство

По време на наблюдаващо проучване във Франция при деца с остър отит на средното ухо са оценени промените в назофарингеалното носителство на пневмококови серотипове след въвеждането на Prevenar (7-валентна) и след това на Prevenar 13. Prevenar 13 значимо намалява назофарингеалното носителство общо на 6-те допълнителни серотипа (и серотип 6С) и поотделно на серотипове 6С, 7F, 19А в сравнение с Prevenar. Намаляване на носителството е наблюдавано също така при серотип 3 (2,5% спрямо 1,1%;  $p = 0,1$ ). Не е наблюдавано носителство на серотипове 1 и 5.

Ефектът от ваксинирането с пневмококов конюгат върху назофарингеалното носителство е проучен в Израел при рандомизирано, двойносляпо проучване, при което децата са приемали Prevenar 13 или Prevenar (7-валентен) на възраст от 2, 4, 6 и 12 месеца. Prevenar 13 е намалил значимо новоидентифицираната назофарингеална поява общо на 6-те допълнителни серотипа



(и серотип 6С) и по отделно на серотипове 1, 6А, 6С, 7F, 19А в сравнение с Prevenar. Не е наблюдавано понижаване при серотип 3, а за серотип 5 колонизацията е била твърде рядка, за да може да бъде оценено въздействието. При двете ваксинирани групи са наблюдавани сходни честоти на поява в назофаринкса за 6 от оставащите 7 общи серотипа; при серотип 19F е наблюдавано значимо намаление.

При това проучване са документирани понижения на *S. pneumoniae* серотипове 19А, 19F и 6А, нечувствителни към редица антибиотици. Пониженията са в диапазона между 34% и 62% в зависимост от серотипа и антибиотика.

#### Протективна ефикасност на Prevenar (7-валентна ваксина) при кърмачета и деца

Ефикасността на 7-валентен Prevenar е оценена при две големи проучвания – проучването Northern California Kaiser Permanente (NCKP) и проучването Finnish Otitis Media (FinOM). И двете проучвания са рандомизирани, двойнослепи, активно контролирани, при които кърмачетата са рандомизирани да получават Prevenar или контролната ваксина (NCKP, менингококова серогрупа С CRM-конюгатна [MnСС] ваксина; FinOM, хепатит В ваксина) в четиридозова схема на възраст 2, 4, 6 и 12-15 месеца. Резултатите за ефикасност от тези проучвания (за инвазивно пневмококово заболяване, пневмония и остро възпаление на средното ухо) са представени по-долу (Таблица 3).

<b>Таблица 3: Обобщение на ефикасността на 7-валентен Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Тест</b>	<b>N</b>	<b>ЕВ<sup>2</sup></b>	<b>95% ДИ</b>
NCKP: ИПЗ <sup>3</sup> от ваксиналните серотипове	30 258	97%	85, 100
NCKP: Клинично доказана пневмония с патологична рентгенография на гръдния кош	23 746	35%	4, 56
NCKP: Остро възпаление на средното ухо (ОВСУ) <sup>4</sup>	23 746		
Общ брой епизоди		7%	4, 10
Рецидивиращо ОВСУ (3 епизода за 6 месеца или 4 епизода за 1 година)		9%	3, 15
Рецидивиращо ОВСУ (5 епизода за 6 месеца или 6 епизода за 1 година)		23%	7, 36
Тимпаностомия с поставяне на дренаж		20%	2, 35
FinOM: ОВСУ	1662		
Общ брой епизоди		6%	-4, 16
Всички случаи на пневмококово ОВСУ		34%	21, 45
ОВСУ от ваксиналните серотипове		57%	44, 67
<sup>1</sup> Според протокола			
<sup>2</sup> Ефикасност на ваксината			
<sup>3</sup> Октомври 1995 год. до 20 Април 1999 год.			
<sup>4</sup> Октомври 1995 год. до 30 Април 1998 год.			

#### Ефективност на Prevenar (7-валентен)

Ефективността (както директен, така и индиректен ефект) на 7-валентния Prevenar срещу пневмококово заболяване е оценена при имунизационни програми както при първична имунизация с три дози, така и при първична имунизация с две дози на кърмачета, всяка от които е с бустер доза (Таблица 4). Вследствие от широкото използване на Prevenar честотата на ИПЗ е последователно и значително занижена.

Като се използва скрининговият метод, ефективността срещу специфични серотипове на 2 дози на възраст под 1 година в Обединеното кралство се изчислява на 66% (-29, 91%) и 100% (25, 100%) съответно за серотип 6В и 23F.

<b>Таблица 4. Обобщение на ефективността на 7-валентен Prevenar при инвазивно пневмококово заболяване</b>			
<b>Държава (година на пускане)</b>	<b>Препоръчвана схема</b>	<b>Понижение на заболяемостта, %</b>	<b>95% ДИ</b>
Обединено кралство (Англия и Уелс) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 месеца	<u>Ваксинални серотипове:</u> Две дози на възраст под 1 година: 85%	49, 95%
САЩ (2000)	2, 4, 6, + 12-15 месеца	Ваксинални серотипове: 98% Всички серотипове: 77%	97, 99% 73, 79%
Деца < 5 <sup>2</sup>		Ваксинални серотипове: 76% Всички серотипове: 38%	Няма Няма
Възрастни ≥ 65 <sup>3</sup>			
Канада (Квебек) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 месеца	Всички серотипове: 73% <u>Ваксинални серотипове:</u> 2-дозова схема за кърмачета: 99% Изпълнена схема: 100%	Няма 92, 100% 82, 100%
<sup>1</sup> Деца < 2-годишна възраст. Изчислена ваксинална ефективност към юни 2008 год. (метод на Broome). <sup>2</sup> Данни от 2005 год. <sup>3</sup> Данни от 2004 год. <sup>4</sup> Деца < 5-годишна възраст. Януари 2005 год. до декември 2007 год. Все още липсват пълни данни за ефективността за рутинната 2+1 схема.			

#### *Остро възпаление на средното ухо*

Ефективността на Prevenar при схемата 3+1 е наблюдавана също срещу остро възпаление на средното ухо и пневмония след въвеждането му в националната имунизационна програма. При една ретроспективна оценка на голяма застрахователна база данни от САЩ посещенията за ОВСУ са намалели с 42,7% (95% ДИ, 42,4-43,1%), а прескрипциите за ОВСУ – с 41,9%, при деца под 2-годишна възраст в сравнение с изходното ниво преди лицензирането (2004 спрямо 1997-99). При един сходен анализ хоспитализациите и амбулаторните посещения за пневмония от всички причинители намалява съответно с 52,4% и 41,1%. За събитията, които специално са определени като пневмококова пневмония, наблюдаваните намаления на хоспитализациите и амбулаторните посещения са съответно 57,6% и 46,9% при децата под 2-годишна възраст в сравнение с изходното ниво преди лицензирането (2004 спрямо 1997-99). Въпреки че от тези обсервационни анализи не може да се заключи причинно-следствена връзка, тези резултати предполагат, че Prevenar играе важна роля за намаляване на тежестта на лигавичните заболявания (ОВСУ и пневмония) в таргетната група.

#### Проучване за ефикасност при възрастни на 65 и повече години

Ефикасността срещу ППО и ИПЗ, причинени от ваксиналния тип (ВТ) пневмококи, е оценена в мащабно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (Изпитване на имунизация срещу пневмония, придобита в обществото, при възрастни (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – CAPiTA*)) в Нидерландия. 84 496 участници на възраст 65 и повече години получават еднократна ваксинация с Prevenar 13 или плацебо при рандомизиране в съотношение 1:1.

Изпитването CAPiTA включва доброволци на възраст ≥ 65, чиито демографски и здравни характеристики може да се отличават от тези на пациентите, които търсят ваксинация.

Първи епизод на пневмония, потвърдена посредством рентгенография на гръдния кош, наложила хоспитализация, е установен при около 2% от тази популация (n=1 814 участници), от които 329 случая са потвърдени пневмококова ППО и 182 случая са ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи, в популацията по протокол и модифицираната intent to treat популация (mITT).

Ефикасност е демонстрирана за първичните и вторичните крайни точки в популацията по протокол (Таблица 5).

<b>Таблица 5: Ефикасност на ваксината (ЕВ) за първичната и вторичната крайна точка на проучването CAPiTA (в популацията по протокол)</b>					
<b>Крайна точка за ефикасност</b>	<b>Случаи</b>			<b>ЕВ (%) (95,2% CI)</b>	<b>р-стойност</b>
	<b>Общо</b>	<b>Група с Prevenar 13</b>	<b>Група с плацебо</b>		
<i>Първична крайна точка</i>					
<b>Първи епизод на потвърдена ППО, причинена от ВТ пневмококи</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Вторични крайни точки</i>					
<b>Първи епизод на потвърдена НБ/НИ<sup>1</sup> ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Първи епизод на ИПЗ-ВТ<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> НБ/НИ – небактериемична/неинвазивна <sup>2</sup> ИПЗ-ВТ – инвазивно пневмококово заболяване, причинено от ваксиналния тип пневмококи					

Продължителността на протективната ефикасност срещу първи епизод на ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи, НБ/НИ ППО, причинена от ваксиналния тип пневмококи, и ИПЗ, причинено от ваксиналния тип пневмококи, се запазва през целия 4-годишен период на проучването.

Дизайнът на проучването не включва демонстриране на ефикасност в подгрупите и броят на пациентите на възраст  $\geq 85$  години не е достатъчен, за да се демонстрира ефикасност в тази възрастова група.

Използван е *post-hoc* анализ за изчисляване на следните резултати относно общественото здраве спрямо клинична ППО (както е дефинирана в проучването CAPiTA и въз основа на клиничните находки, независимо от рентгенологичните инфилтрати или етиологичното потвърждение): ефикасност на ваксината (ЕВ), намаление на честотата на заболяемост (НЧЗ) и брой, необходим за ваксиниране (БНВ) (Таблица 6).

НЧЗ, наричано също честота на предотвратимо с ваксината заболяване, е броят на случаите на предотвратимо с ваксината заболяване на 100 000 човекогодини наблюдение.

В Таблица 6 БНВ е мярка, с която се определя броят на хората, които трябва да бъдат ваксинирани, за да се предотврати един клиничен случай на ППО.

Таблица 6: Ефикасност на ваксината (ЕВ) срещу клинична ППО*							
	Епизоди		Ефикасност на ваксината <sup>1</sup> % (95% CI) (1-странна р-стойност)	Честота на 100 000 човекогодина наблюдение (ЧГН)		Намаление на честотата на заболяемост <sup>2</sup> (95% CI)	Брой, необходим за ваксиниране <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Плацебо		Prevenar 13	Плацебо		
Анализ на всички епизоди	1 375	1 495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Анализ на първия епизод	1 126	1 214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Пациенти с поне 2 от следните: кашлица; гнойни хрчки, температура > 38°C или < 36,1°C; пневмония (аускултаторни находки); левкоцитоза; стойност на С-реактивен протеин > 3 пъти горната граница на нормата; хипоксемия с парциално налягане на кислорода < 60 mm Hg при дишане на стаен въздух.  
<sup>1</sup> За изчисляване на ЕВ е използван регресионен модел на Poisson със случайни ефекти.  
<sup>2</sup> На 100 000 човекогодина наблюдение. НЧЗ е изчислено като честотата в групата с плацебо минус честотата в групата с ваксината и е математически еквивалентно на ЕВ × честотата в групата с плацебо.  
<sup>3</sup> Въз основа на 5-годишна продължителност на защитата. БНВ не е коефициент, а посочва броя на предотвратените случаи за определен брой ваксинирани лица. БНВ също така включва продължителността на защитата и е изчислен като 1, разделено на произведението на НЧЗ и продължителността на защитата (или продължителността на изпитването) (=1/(НЧЗ × продължителност)).

#### Проучвания за имуногенност при възрастни ≥18 години и в старческа възраст

При възрастни не е определен праг на концентрацията на специфичните за всеки серотип пневмококов полизахарид свързващи IgG антитела, осигуряващ протекция. За всички основни клинични изпитвания е използван серотип специфичен опсонофагоцитозен тест (ОРА) като сурогат за оценяване на потенциалната ефикасност срещу инвазивно пневмококово заболяване и пневмония. Изчислени са средно геометричните титри (GMTs) на ОРА, измерен 1 месец след всяка ваксинация. ОРА титрите се изразяват като реципрочната стойност на най-високото серумно разреждане, което намалява преживяемостта на пневмококите с поне 50 %.

Основните проучвания за Prevenar 13 са планирани да покажат, че функционалните ОРА антитяло отговори за 13-те серотипа са не по-малко ефикасни, и за някои серотипове по-добри, от 12-те серотипа, общи с разрешената за употреба 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина [1, 3, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F] един месец след прилагане на ваксината. Отговорът към серотип 6А, който е уникален за Prevenar 13, е определен чрез доказване на 4-кратно увеличение в специфичния ОРА титър спрямо нивата преди имунизацията.

Проведени са пет клинични проучвания в Европа и САЩ, оценяващи имуногенността на Prevenar 13 при различни възрастови групи, вариращи от 18-95-годишна възраст. Клиничните проучвания с Prevenar 13 в момента предоставят данни за имуногенността при възрастни на и над 18 години, включително възрастни на 65 и повече години, които са ваксинирани преди това с една или повече дози от 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина 5 години преди включването в проучването. Всяко проучване включва здрави възрастни индивиди и имунокомпетентни възрастни със стабилни подлежащи състояния, за които е известно, че предразполагат към пневмококова инфекция (т.е. хронично сърдечно-съдово заболяване, хронична белодробна болест, включително астма, бъбречни нарушения и захарен диабет, хронично чернодробно заболяване, включително алкохолно чернодробно заболяване), и възрастни с рискови фактори, като тютюнопушене и злоупотреба с алкохол.

Имуногенността и безопасността на Prevenar 13 е доказана при възрастни на и над 18 години, включително такива, ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина.

*Възрастни, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина*

В директно сравнително проучване, проведено при възрастни от 60 до 64 години, участниците са получили еднократна доза или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. В същото проучване друга група от възрастни участници от 50 до 59 години и трета група от 18-49 години получават еднократна доза Prevenar 13.

Таблица 7 сравнява ОРА GMTs 1 месец след дозата при 60-64-годишни, на които е приложена или еднократна доза Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, и при 50-59-годишни, на които е приложена еднократна доза Prevenar 13.

Таблица 7: ОРА GMTs при възрастни на 60-64 години, на които е приложен Prevenar 13 или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPSV23), и при възрастни на 50-59 години, на които е приложен Prevenar 13 <sup>а,б</sup>							
Серотип	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 спрямо	
	50-59 години N=350-384	60-64 години N=359-404	60-64 години N=367-402	50-59 спрямо 60-64 години	PPSV23, 60-64 години		
	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% ДИ)	GMR	(95% ДИ)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2 833	2 062	1 295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4 328	2 593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3 212	1 984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1 520	1 120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1 726	1 164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1 939	1 726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>а</sup> Не по-малката ефикасност е определена при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 0,5.

<sup>б</sup> Статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 1.

<sup>†</sup> За серотип 6A<sup>†</sup>, който е уникален за Prevenar 13, статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 2.

При възрастни на 60-64 години ОРА GMTs за Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от ОРА GMTs за 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина за 12-те общи за двете ваксини серотипа. За 9 серотипа ОРА титрите са статистически значимо по-високи при получилите Prevenar 13.

При възрастни на 50-59 години ОРА GMTs за всички 13 серотипа в Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от отговорите при Prevenar 13 при възрастни на 60-64 години. За 9 серотипа имунните отговори са свързани с възрастта, като възрастните в групата 50-59 години показват статистически значимо по-силни отговори от възрастните на 60-64 години.

При всички възрастни на  $\geq 50$  години, ваксинирани с еднократна доза Prevenar 13, ОРА титрите за серотип 6A са значимо по-високи в сравнение с тези при възрастни на  $\geq 60$  години, които са получили еднократна доза 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

Една година след ваксиниране с Prevenar 13 ОРА титрите спадат, сравнено със стойностите един месец след ваксинацията. Въпреки това, ОРА титрите за всички серотипове се запазват по-високи от изходните нива.

	ОРА GMT на изходно ниво	ОРА GMT една година след Prevenar 13
Възрастни на 50-59 години, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина	5 до 45	20 до 1 234
Възрастни на 60-64 години, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина	5 до 37	19 до 733

Таблица 8 показва ОРА GMTs 1 месец след еднократна доза Prevenar 13 при 18-49-годишни спрямо 60-64-годишни.

Таблица 8: ОРА GMTs при възрастни на 18-49 години и 60-64 години, на които е приложен Prevenar 13 <sup>a,б</sup>				
	18-49 години N=836-866	60-64 години N=359-404	18-49 години спрямо 60-64 години	
Серотип	GMT <sup>б</sup>	GMT <sup>б</sup>	GMR	(95% ДИ <sup>в</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4 747	2 062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5 746	2 593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9 813	1 984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3 249	1 120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3 339	1 164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2 983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3 989	1 726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1 580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1 533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1 570	375	4,2	(3,31; 5,31)

<sup>a</sup> Не по-малката ефикасност е определена при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 0,5.

<sup>б</sup> Статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 1.

<sup>в</sup> Доверителните интервали (ДИ) за съотношението представляват обратни трансформации на доверителен интервал, основан на t-разпределението на Стюдънт за средната разлика на логаритмите на параметрите.

При възрастни на 18-49 години ОРА GMTs към всички серотипове в Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от отговорите към Prevenar 13 при възрастни на 60-64 години.

Една година след ваксиниране с Prevenar 13 ОРА титрите спадат, сравнено със стойностите един месец след вакцинацията. Въпреки това, ОРА титрите за всички серотипове се запазват по-високи от изходните нива.

	ОРА GMT на изходно ниво	ОРА GMT една година след Prevenar 13
Възрастни на 18-49 години, които не са ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина	5 до 186	23 до 2 948

*Възрастни, ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина*  
Имунните отговори към Prevenar 13 и 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина са сравнени в директно сравнително изпитване при възрастни на  $\geq 70$  години, които са получили

еднократна доза пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди ваксинирането в проучването.

Таблица 9 сравнява OPA GMTs 1 месец след ваксинацията на възрастни на  $\geq 70$  години, ваксинирани преди това с пневмококва полизахаридна ваксина, които са получили еднократна доза или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

<b>Таблица 9: OPA GMTs при възрастни на <math>\geq 70</math> години, ваксинирани преди това с пневмококова полизахаридна ваксина, които са получили или Prevenar 13, или 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPSV23)<sup>a,б,в</sup></b>				
<b>Серотип</b>	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>Prevenar OPA GMT спрямо PPSV23</b>	
	<b>OPA GMT</b>	<b>OPA GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% ДИ)</b>
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1 261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

<sup>a</sup> Не по-малката ефикасност е определена при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 0,5.  
<sup>б</sup> Статистически значимо по-силен отговор е определен при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 1.  
<sup>в</sup> За серотип 6A<sup>†</sup>, който е уникален за Prevenar 13, статистически значимо по-силен отговор е определен, при долна граница на двустранния 95% доверителен интервал за GMR, по-голяма от 2.

При възрастни, ваксинирани с пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди клиничното проучване, OPA GMTs за Prevenar 13 са не по-малко ефикасни от отговорите при 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина за 12-те общи серотипа. Нещо повече, в това проучване са демонстрирани статистически значимо по-високи OPA GMTs за 10 от 12-те общи серотипа. Имуните отговори към серотип 6A са статистически значимо по-силни след ваксинация с Prevenar 13, отколкото след 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина.

Една година след ваксиниране с Prevenar 13 при възрастни на и над 70 години, които са ваксинирани с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди включване в проучването, OPA титрите спадат сравнено със стойностите един месец след ваксинацията. Въпреки това, OPA титрите се запазват по-високи от изходните нива.

	<b>OPA GMT на изходно ниво</b>	<b>OPA GMT една година след Prevenar 13</b>
Възрастни $\geq 70$ години, ваксинирани с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина поне 5 години преди включване в проучването	9 до 122	18 до 381

#### Имуни отговори при специални популации

При индивиди с долуописаните състояния има повишен риск от пневмококово заболяване. Не е известно клиничното значение на предизвиканите от Prevenar 13 нива на антителата при посочените специални популации.

#### *Сърповидно-клетъчна анемия*

Проведено е открито проучване с едно рамо във Франция, Италия, Обединено кралство, САЩ, Ливан, Египет и Саудитска Арабия с приложение на 2 дози Prevenar 13 през 6 месеца при 158 деца и юноши на възраст  $\geq 6$  до  $< 18$  години със сърповидно-клетъчна анемия, които са били ваксинирани преди това с една или повече дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина най-малко 6 месеца преди включването им. След първата ваксинация Prevenar 13 води до нива на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством OPA GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с тези преди ваксинацията. След втората доза имунните отговори са сравними с тези след първата доза. Една година след втората доза нивата на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством OPA GMT, са по-високи в сравнение с тези преди първата доза от Prevenar 13, с изключение на IgG GMC стойностите за серотипове 3 и 5, които са имали сходни числени стойности.

*Допълнителни данни относно имуногенността на Prevenar (7-валентен): деца със сърповидно-клетъчна анемия*

Имуногенността на Prevenar е изследвана в открито, многоцентрово проучване при 49 кърмачета със сърповидно-клетъчна анемия. Децата са ваксинирани с Prevenar (3 дози през един месец след навършване на 2-месечна възраст), като на възраст 15-18 месеца 46 от тях получават и 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. След първичната имунизация 95,6 % от индивидите имат нива на антитела от най-малко 0,35  $\mu\text{g/ml}$  за всичките седем серотипа в Prevenar. След приложението на полизахаридната ваксина е наблюдавано значимо повишение на концентрациите на антитела срещу седемте серотипа, което предполага, че е била изработена достатъчна имунологична памет.

*HIV инфекция*

Деца и възрастни, неваксинирани преди това с пневмококова ваксина

HIV-инфектирани деца и възрастни със  $\text{CD4} \geq 200$  клетки/ $\mu\text{l}$  (средно 717,0 клетки/ $\mu\text{l}$ ), вирусен товар  $< 50\,000$  копия/ml (средно 2090,0 копия/ml) и без активно заболяване, свързано със СПИН, които не са ваксинирани преди това с пневмококова ваксина, получават 3 дози Prevenar 13. Съгласно общите препоръки впоследствие им е приложена еднократна доза от 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Ваксините са прилагани през интервали от 1 месец. Иmunните отговори са оценени при 259-270 участници, подходящи за оценка, приблизително 1 месец след всяка доза от ваксината. След първата доза Prevenar 13 води до нива на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством OPA GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с нивата преди ваксинацията. След втората и третата доза Prevenar 13 имунните отговори са сравними с тези след първата доза или по-високи от тях.

Възрастни, ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина

HIV-инфектирани възрастни  $\geq 18$ -годишна възраст със  $\text{CD4} \geq 200$  клетки/ $\mu\text{l}$  (средно 609,1 клетки/ $\mu\text{l}$ ) и вирусен товар  $< 50\,000$  копия/ml (средно 330,6 копия/ml), които са без активно заболяване, свързано със СПИН, и са били ваксинирани преди това с 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, приложена най-малко 6 месеца преди включването им, получават 3 дози Prevenar 13 при включването, 6 месеца и 12 месеца след първата доза Prevenar 13. Иmunните отговори са оценени при 231-255 участници, подходящи за оценка, приблизително 1 месец след всяка доза от Prevenar 13. След първата доза Prevenar 13 води до нива на антитела, измерени както посредством IgG GMC, така и посредством OPA GMT, които са статистически значимо по-високи в сравнение с тези преди ваксинацията. След втората и третата доза Prevenar 13 имунните отговори са сравними с тези след първата доза или по-високи от тях. В проучването 162 индивиди са получили една предходна доза 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, 143 индивиди – две предходни дози, и 26 индивиди - повече от 2 предходни дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Участниците, получили две или повече предходни дози 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина, демонстрират сходен имунен отговор в сравнение с получилите една предходна доза.

*Трансплантация на хемопоетични стволови клетки*



Деца и възрастни с трансплантация на алогенни хемопоеични стволови клетки (ТХСК) на възраст  $\geq 2$  години в пълна хематологична ремисия на подлежащото заболяване или в случаите на много добра частична ремисия при лимфома и миелома, получават три дози Prevenar 13 с интервал между дозите от минимум 1 месец. Първата доза е прилагана от 3 до 6 месеца след ТХСК. Четвърта (бустер) доза от Prevenar 13 е прилагана 6 месеца след третата доза. Съгласно общите препоръки 1 месец след четвъртата доза Prevenar 13 е приложена еднократна доза от 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина. Имунните отговори, измерени посредством IgG GMC, са оценени при 168-211 участници, подходящи за оценка, приблизително 1 месец след ваксинацията. Prevenar 13 води до повишаване на нивата на антителата след прилагането на всяка доза. Имунните отговори след четвъртата доза Prevenar 13 са статистически значимо по-високи при всички серотипове в сравнение с тези след третата доза. При това проучване не са измервани титрите на функционалните антитела (OPA титрите).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неприложимо

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане, локална поносимост и репродуктивна токсичност и токсичност по отношение развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Янтарна киселина  
Полисорбат 80  
2-феноксietанол  
Вода за инжекции

За адюванта, вижте точка 2.

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

След първата употреба:

След отваряне продуктът може да се съхранява най-много за 28 дни при 2-8°C. Другите време и условия на съхранение при употреба са отговорност на потребителя.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

2 ml (4 x 0,5 ml дози) инжекционна суспензия в многодозова опаковка (стъкло тип I) с несъдържаща латекс сива хлоробутилова гумена запушалка и запечатан с алуминиева отчупваща се обкатка и полипропиленова отчупваща се капачка.

Опаковки от 1, 5, 10, 25 и 50.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

При съхранение може да се наблюдават бяла утайка и бистра надутаечна течност. Това не е признак за влошаване на качеството.

Преди прилагане ваксината трябва да се разклати добре, за да се получи хомогенна бяла суспензия и да се прегледа визуално за евентуални частици и/или промени във външния вид. Не използвайте, ако съдържанието изглежда различно.

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 09 декември 2009 г.  
Дата на последно подновяване: 18 септември 2014 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company  
Grange Castle Business Park  
Nangor Road  
Dublin 22  
D22 V8F8  
Ирландия

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Белгия

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР,

представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

Опаковка от 1, 10 и 50 предварително напълнени спринцовки, със или без игла – СЪС BLUE BOX

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Prevenar 13 инжекционна суспензия  
пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 доза (0,5 ml) съдържа 2,2 µg полизахариди за следните серотипове 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F и 4,4 µg за серотип 6B, конюгиран с CRM<sub>197</sub> носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат. 1 доза (0,5 ml) съдържа 0,125 mg алуминий.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев хлорид, янтарна киселина, полисорбат 80 и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**Инжекционна суспензия**

1 еднократна доза (0,5 ml) в предварително напълнена спринцовка с отделна игла  
1 еднократна доза (0,5 ml) в предварително напълнена спринцовка без игла  
10 еднократни дози (0,5 ml) в предварително напълнени спринцовки с отделни игли  
10 еднократни дози (0,5 ml) в предварително напълнени спринцовки без игли  
50 еднократни дози (0,5 ml) в предварително напълнени спринцовки с отделни игли  
50 еднократни дози (0,5 ml) в предварително напълнени спринцовки без игли

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно приложение.  
Разклатете добре преди употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Prevenar 13 е стабилен при температура до 25°C в продължение на четири дни. В края на този период Prevenar 13 трябва да бъде използван или изхвърлен.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/590/002 – опаковка от 1 с отделна игла  
EU/1/09/590/001 – опаковка от 1 без игла  
EU/1/09/590/004 – опаковка от 10 с отделни игли  
EU/1/09/590/003 – опаковка от 10 без игли  
EU/1/09/590/006 – опаковка от 50 с отделни игли  
EU/1/09/590/005 – опаковка от 50 без игли

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнена спринцовка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Prevenar 13 инжекционна суспензия  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Разклатете добре преди употреба.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза (0,5 ml)

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1, 5, 10, 25, 50** еднодозови флакона

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Prevenar 13 инжекционна суспензия в еднодозов флакон  
пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 доза (0,5 ml) съдържа 2,2 µg полизахариди за следните серотипове 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F и 4,4 µg за серотип 6B, конюгиран с CRM<sub>197</sub> носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат. 1 доза (0,5 ml) съдържа 0,125 mg алуминий.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев хлорид, янтарна киселина, полисорбат 80 и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционна суспензия

1 еднодозов флакон (0,5 ml)

5 еднодозови флакона (0,5 ml)

10 еднодозови флакона (0,5 ml)

25 еднодозови флакона (0,5 ml)

50 еднодозови флакона (0,5 ml)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно приложение

Разклатете добре преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/590/007 – опаковка от 1 флакон

EU/1/09/590/008 – опаковка от 5 флакона

EU/1/09/590/009 – опаковка от 10 флакона

EU/1/09/590/010 – опаковка от 25 флакона

EU/1/09/590/011 – опаковка от 50 флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на еднодозовия флакон

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Prevenar 13 инжекционна суспензия в еднодозов флакон  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Разклатете добре преди употреба.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза (0,5 ml)

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1, 5, 10, 25, 50 многодозови опаковки**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Prevenar 13 инжекционна суспензия в многодозова опаковка  
пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 доза (0,5 ml) съдържа 2,2 µg полизахариди за следните серотипове 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F и 4,4 µg за серотип 6B, конюгиран с CRM<sub>197</sub> носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат. 1 доза (0,5 ml) съдържа 0,125 mg алуминий.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Натриев хлорид, янтарна киселина, полисорбат 80, 2-феноксietанол и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционна суспензия в многодозова опаковка

1 многодозова опаковка (4 x 0,5 ml дози)

5 многодозови опаковки (4 x 0,5 ml дози в опаковка)

10 многодозови опаковки (4 x 0,5 ml дози в опаковка)

25 многодозови опаковки (4 x 0,5 ml дози в опаковка)

50 многодозови опаковки (4 x 0,5 ml дози в опаковка)

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно приложение

Разклатете добре преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След първата употреба продуктът може да се съхранява в хладилник най-много за 28 дни.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/09/590/012 – опаковка от 1 многодозова опаковка  
EU/1/09/590/013 – опаковка от 5 многодозови опаковки  
EU/1/09/590/014 – опаковка от 10 многодозови опаковки  
EU/1/09/590/015 – опаковка от 25 многодозови опаковки  
EU/1/09/590/016 – опаковка от 50 многодозови опаковки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на многодозовата опаковка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Prevenar 13 инжекционна суспензия в многодозова опаковка  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Разклатете добре преди употреба.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

4 x 0,5 ml дози

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Prevenar 13 инжекционна суспензия

пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)  
[pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)]

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да приемете тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана единствено и лично на Вас или Вашето дете. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Prevenar 13 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Prevenar 13
3. Как се прилага Prevenar 13
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Prevenar 13
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Prevenar 13 и за какво се използва

Prevenar 13 е пневмококова ваксина, която се прилага на:

- деца от **6 седмици до 17 години** да помага да се предпазят от болести като: менингит (възпаление на мозъчната обвивка), сепсис или бактериемия (бактерии в кръвта), пневмония (инфекция на белите дробове) и ушни инфекции;
- **възрастни на 18 и над 18 години** да помага да се предпазят от болести като пневмония (инфекция на белите дробове), сепсис или бактериемия (бактерии в кръвта) и менингит (възпаление на мозъчната обвивка), причинени от 13 типа бактерии *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 осигурява защита срещу 13 типа бактерии *Streptococcus pneumoniae* и заменя Prevenar, който предоставяше защита срещу 7 типа.

Ваксината действа, като помага на организма да изработи свои собствени антитела, които осигуряват защита на Вас или детето Ви от тези болести.

### 2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Prevenar 13

#### Prevenar 13 не трябва да се прилага

- ако Вие или детето Ви сте алергични (свръхчувствителни) към активните вещества или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), или към някоя друга ваксина, която съдържа дифтериен токсид.
- ако Вие или детето Ви имате тежка инфекция с висока температура (над 38°C). Ако това се отнася за Вас или Вашето дете, тогава ваксинацията ще бъде отложена, докато Вие или Вашето дете се почувствате по-добре. Леката инфекция като простуда не трябва да е

проблем. Въпреки това, първо говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди ваксинацията, ако Вие или детето Ви:

- имате или сте имали здравословни проблеми след прилагане на доза Prevenar или Prevenar 13 като алергична реакция или проблеми с дишането.
- имате някакви проблеми с кръвосъсирването или лесно се насинявате.
- имате отслабена имунна система (като при HIV инфекция), Вие/тя/той може да не получите пълната полза от Prevenar 13.
- сте имали гърчове, тъй като може да се наложи преди приложението на Prevenar 13 да се приемат лекарства за понижаване на високата температура. Ако детето Ви не отговаря на стимули или получи гърчове (припадъци) след ваксинацията, веднага се свържете с Вашия лекар. Вижте също точка 4.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди ваксинацията, ако детето Ви е родено твърде преждевременно (на или преди 28-та гестационна седмица), тъй като за 2-3 дни след ваксинирането могат да възникнат по-продължителни от нормалните паузи между вдишванията. Вижте също точка 4.

Както всяка друга ваксина, Prevenar 13 няма да осигури защита на всички ваксинирани хора.

Prevenar 13 осигурява защита само срещу ушни инфекции при деца, причинени от типове *Streptococcus pneumoniae*, за които е разработена ваксината. Той няма да предпази срещу други инфекциозни агенти, които могат да причинят ушни инфекции.

### **Други лекарства/ваксини и Prevenar 13**

Вашият лекар може да Ви помоли да дадете на детето си парацетамол или други лекарства, които свалят температурата, преди да му бъде приложен Prevenar 13. Това ще помогне да се намалят някои нежелани лекарствени реакции на Prevenar 13.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие или детето Ви приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, или наскоро Ви/му е правена някаква друга ваксинация.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Prevenar 13 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от ефектите, упоменати в точка 4 „Възможни нежелани реакции“, могат обаче да засегнат временно способността за шофиране и работа с машини.

### **Prevenar 13 съдържа полисорбат 80**

Този лекарствен продукт съдържа 0,1 mg полисорбат 80 на доза. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

## **Prevenar 13 съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### **3. Как се прилага Prevenar 13**

Лекарят или медицинската сестра ще инжектират препоръчаната доза (0,5 ml) от ваксината в мускул на ръката Ви или в мускул на ръката или крака на Вашето дете.

#### Кърмачета на възраст от 6 седмици до 6 месеца

Обикновено Вашето дете трябва да получи начален курс от три инжекции от ваксината, последван от усилваща доза.

- Първата инжекция може да се прилага от шест седмична възраст.
- Всяка инжекция ще се прилага с интервал от поне 1 месец между инжекциите.
- Четвърта инжекция (усилваща) ще се прилага на възраст между 11 и 15 месеца.
- Ще Ви бъде казано кога Вашето дете трябва да бъде доведено за следващата инжекция.

Съгласно официалните препоръки във Вашата страна може да се използва алтернативна схема от Вашия медицински специалист. Моля, обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за допълнителна информация.

#### Преждевременно родени

Детето Ви ще получи първоначален курс от три инжекции. Първата инжекция може да бъде приложена още на възраст шест седмици с интервал от най-малко един месец между дозите. На възраст между 11 и 15 месеца детето Ви ще получи четвърта инжекция (усилваща имунния отговор).

#### Неваксинирани кърмачета, деца и юноши на възраст над 7 месеца

Кърмачетата на възраст **7 до 11 месеца** трябва да получат две инжекции. Всяка инжекция ще се прилага с интервал от поне 1 месец между инжекциите. Трета инжекция ще се прилага през втората година от живота.

Децата на възраст **12 до 23 месеца** трябва да получат две инжекции. Всяка инжекция ще се прилага с интервал от поне 2 месеца между инжекциите.

Децата на възраст **2 до 17 години** трябва да получат една инжекция.

#### Кърмачета, деца и юноши, които преди това са ваксинирани с Prevenar

Кърмачета и деца, които преди това са получили Prevenar, могат да получат Prevenar 13, за да завършат курса инжекции.

За деца от **1 до 5 години**, които преди това са ваксинирани с Prevenar, Вашият лекар или медицинска сестра ще препоръча колко инжекции Prevenar 13 са нужни.

Деца и юноши на възраст **6 до 17 години** трябва да получат една инжекция.

Важно е да се спазват указанията на лекаря/фармацевта или медицинската сестра, така че Вашето дете да завърши курса инжекции.

Ако забравите да отидете отново в определеното време, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра какво да правите.

### Възрастни

Възрастните трябва да получат една инжекция.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или сестра, ако преди Ви е прилагана пневмококова ваксина.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на Prevenar 13, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### Специални популации

Хората, при които се счита, че има повишен риск от пневмококова инфекция (като например тези със сърповидно-клетъчна анемия или HIV инфекция), включително ваксинираните преди това с 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина, могат да получат най-малко една доза Prevenar 13.

Лица с трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки може да получат три инжекции, като първата от тях се прилага от 3 до 6 месеца след трансплантацията и интервалът между дозите е минимум 1 месец. Препоръчва се и четвърта инжекция (усилваща имунния отговор) 6 месеца след третата инжекция.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Като всички ваксини, Prevenar 13 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Следните нежелани реакции включват съобщаваните за Prevenar 13 при кърмачета и деца (на възраст от 6 седмици до 5 години):**

**Най-честите нежелани реакции (могат да настъпят при повече от 1 на 10 дози от ваксината) са:**

- Намален апетит
- Висока температура; раздразнимост; болка, болезненост, зачервяване, подуване или втвърдяване на мястото на ваксиниране; замаяност; неспокоен сън
- Зачервяване, втвърдяване, подуване на мястото на ваксиниране от 2,5 cm - 7,0 cm (след бустер доза и при по-големи деца – на възраст от 2 до 5 години)

**Чести нежелани реакции (могат да настъпят при до 1 на 10 дози от ваксината) са:**

- Повръщане; диария
- Висока температура над 39°C; болезненост на мястото на ваксиниране, пречеща на движението, зачервяване, втвърдяване, подуване на мястото на ваксиниране от 2,5 cm – 7,0 cm (след първоначалния курс инжекции)
- Обрив

**Нечести нежелани реакции (могат да настъпят при до 1 на 100 дози от ваксината) са:**

- Гърчове (или припадъци), включително тези, причинени от висока температура
- Копривна треска (уртикария или подобен на уртикария обрив)
- Зачервяване, подуване или втвърдяване на мястото на ваксиниране от повече от 7 cm; плач

**Редки нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 1 000 дози от ваксината) са:

- Колапс или подобно на шок състояние (епизод на хипотонус-понижена реактивност)
- Алергична реакция (реакция на свръхчувствителност), включително подуване на лицето и/или устните, затруднено дишане

**Следните нежелани реакции включват съобщаваните за Prevenar 13 при деца и юноши (на възраст 6 до 17 години):**

**Най-чести нежелани реакции** (могат да настъпят при повече от 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Намален апетит
- Раздразнителност; болка, болезненост, зачервяване, подуване или втвърдяване на мястото на ваксиниране; замаяност; неспокоен сън; чувствителност на мястото на ваксиниране, пречеща на движението

**Чести нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Главоболия
- Повръщане; диария
- Обрив; копривна треска (уртикария или подобен на уртикария обрив)
- Треска

Деца и юношите, които са или с HIV-инфекция, или със сърповидно-клетъчна анемия, или с трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки, имат сходни нежелани реакции, но честотата на главоболието, повръщането, диарията, високата температура, отпадналостта, ставните и мускулните болки е в категория „много чести“.

При бебетата, родени преждевременно много преди термина (на и преди 28 гестационна седмица), могат да се появят по-дълги паузи между нормалните вдишвания за 2-3 дни след ваксинацията.

**Следните нежелани реакции включват съобщаваните за Prevenar 13 при възрастни:**

**Най-честите нежелани реакции** (могат да настъпят при повече от 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Намален апетит; главоболие; диария; повръщане (за 18- до 49-годишните)
- Втрисане; уморяемост; обрив, болка, зачервяване, втвърдено подуване или болезненост на мястото на ваксиниране, пречещо на движението на ръката (силна болка или болезненост на мястото на ваксиниране за 18- до 39-годишните и тежко ограничение на движението на ръката за 18- до 39-годишните)
- Влошаване или нова болка в ставите Ви, влошаване или нова болка в мускулите Ви
- Висока температура (за 18- до 29-годишните)

**Честите нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Повръщане (при възраст 50 и повече години); висока температура (при възраст 30 и повече години)

**Нечестите нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 100 дози от ваксината) са:

- Гадене
- Алергична реакция (реакция на свръхчувствителност), включително подуване на лицето и/или устните, затруднено дишане

- Уголемени лимфни възли или жлези (лимфаденопатия) в близост до мястото на ваксиниране, като например под мишницата

Възрастните с HIV инфекция имат сходни нежелани реакции, но честотата на треската и повръщането е в категория „много чести“, а на гаденето – в „чести“.

Възрастните с трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки имат сходни нежелани реакции, но честотата на треската и повръщането е в категория „много чести“.

### **Следните допълнителни нежелани реакции са наблюдавани при Prevenar 13 през постмаркетинговия период**

- Тежка алергична реакция, включително шок (сърдечносъдов колапс); ангиоедем (подуване на устните, лицето или гърлото)
- Копривна треска (уртикария), зачервяване и дразнене (дерматит) и сърбеж (пруритус) на мястото на ваксиниране; зачервяване
- Уголемени лимфни възли или жлези (лимфаденопатия) в близост до мястото на ваксиниране, като например под мишницата или в слабините
- Обрив, причиняващ сърбящи червени петна (еритема мултиформе)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Prevenar 13**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява.

Prevenar 13 е стабилен при температура до 25°C в продължение на четири дни. В края на този период Prevenar 13 трябва да бъде използван или изхвърлен. Тези данни са предназначени да насочат медицинските специалисти, в случай на временни отклонения в температурата на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Prevenar 13**

Активните вещества са полизахарид-CRM<sub>197</sub> конюгати, състоящи се от:

- 2,2 µg полизахарид за серотипове 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F



- 4,4 µg полизахарид за серотип 6В

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително 32 µg CRM<sub>197</sub> носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат (0,125 mg алуминий).

Другите съставки са натриев хлорид, янтарна киселина, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### Как изглежда Prevenar 13 и какво съдържа опаковката

Ваксината е бяла инжекционна суспензия, предлагана в еднократна предварително напълнена спринцовка (0,5 ml).

Опаковка от 1, 10 и 50 със или без игла. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Белгия

Производител, отговорен за освобождаване на партиди:  
Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

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

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

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: + 45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

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

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**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 Unlimited  
Company  
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

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

---

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

При съхранение може да се наблюдават бяла утайка и бистра надутаечна течност. Това не е признак за влошаване на качеството.

Да се прегледа визуално за евентуални частици и/или промени във външния вид. Не използвайте, ако съдържанието изглежда различно.

Преди да се изгони въздухът от спринцовката, тя трябва да се разклати добре, за да се получи хомогенна бяла суспензия.

Да се прилага цялата доза.

Prevenar 13 е само за интрамускулно приложение. Да не се прилага вътресъдово.

Prevenar 13 не трябва да се смесва с каквито и да е други ваксини в една и съща спринцовка.

Prevenar 13 може да се прилага едновременно както останалите детски ваксини, но в този случай трябва да се използват различни места на ваксиниране.

Prevenar 13 може да се прилага на възрастни на 50 и над 50 години по същото време като тривалентната или квадриливалентна инактивирана противогрипна ваксина.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Листовка: информация за потребителя

**Prevenar 13** инжекционна суспензия в еднодозов флакон  
пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)  
[pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)]

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да приемете тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана единствено и лично на Вас или Вашето дете. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Prevenar 13 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Prevenar 13
3. Как се прилага Prevenar 13
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Prevenar 13
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Prevenar 13 и за какво се използва

Prevenar 13 е пневмококова ваксина, която се прилага на:

- деца от **6 седмици до 17 години** да помага да се предпазят от болести като: менингит (възпаление на мозъчната обвивка), сепсис или бактериемия (бактерии в кръвта), пневмония (инфекция на белите дробове) и ушни инфекции;
- **възрастни на 18 и над 18 години** да помага да се предпазят от болести като пневмония (инфекция на белите дробове), сепсис или бактериемия (бактерии в кръвта) и менингит (възпаление на мозъчната обвивка), причинени от 13 типа бактерии *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 осигурява защита срещу 13 типа бактерии *Streptococcus pneumoniae* и заменя Prevenar, който предоставяше защита срещу 7 типа.

Ваксината действа, като помага на организма да изработи свои собствени антитела, които осигуряват защита на Вас или детето Ви от тези болести.

### 2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Prevenar 13

**Prevenar 13 не трябва да се прилага**

- ако Вие или детето Ви сте алергични (свръхчувствителни) към активните вещества или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), или към някоя друга ваксина, която съдържа дифтериен токсид.
- ако Вие или детето Ви имате тежка инфекция с висока температура (над 38°C). Ако това се отнася за Вас или Вашето дете, тогава ваксинацията ще бъде отложена, докато Вие или Вашето дете се почувствате по-добре. Леката инфекция като простуда не трябва да е

проблем. Въпреки това, първо говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди ваксинацията, ако Вие или детето Ви:

- имате или сте имали здравословни проблеми след прилагане на доза Prevenar или Prevenar 13 като алергична реакция или проблеми с дишането.
- имате някакви проблеми с кръвосъсирването или лесно се насинявате.
- имате отслабена имунна система (като при HIV инфекция), Вие/тя/той може да не получите пълната полза от Prevenar 13.
- сте имали гърчове, тъй като може да се наложи преди приложението на Prevenar 13 да се приемат лекарства за понижаване на високата температура. Ако детето Ви не отговаря на стимули или получи гърчове (припадъци) след ваксинацията, веднага се свържете с Вашия лекар. Вижте също точка 4.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди ваксинацията, ако детето Ви е родено твърде преждевременно (на или преди 28-та гестационна седмица), тъй като за 2-3 дни след ваксинирането могат да възникнат по-продължителни от нормалните паузи между вдишванията. Вижте също точка 4.

Както всяка друга ваксина, Prevenar 13 няма да осигури защита на всички ваксинирани хора.

Prevenar 13 осигурява защита само срещу ушни инфекции при деца, причинени от типове *Streptococcus pneumoniae*, за които е разработена ваксината. Той няма да предпази срещу други инфекциозни агенти, които могат да причинят ушни инфекции.

### **Други лекарства/ваксини и Prevenar 13**

Вашият лекар може да Ви помоли да дадете на детето си парацетамол или други лекарства, които свалят температурата, преди да му бъде приложен Prevenar 13. Това ще помогне да се намалят някои нежелани лекарствени реакции на Prevenar 13.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие или детето Ви приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, или наскоро Ви/му е правена някаква друга ваксинация.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Prevenar 13 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от ефектите, упоменати в точка 4 „Възможни нежелани реакции“, могат обаче да засегнат временно способността за шофиране и работа с машини.

### **Prevenar 13 съдържа полисорбат 80**

Този лекарствен продукт съдържа 0,1 mg полисорбат 80 на доза. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

## **Prevenar 13 съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### **3. Как се прилага Prevenar 13**

Лекарят или медицинската сестра ще инжектират препоръчаната доза (0,5 ml) от ваксината в мускул на ръката Ви или в мускул на ръката или крака на Вашето дете.

#### Кърмачета на възраст от 6 седмици до 6 месеца

Обикновено Вашето дете трябва да получи начален курс от три инжекции от ваксината, последван от усилваща доза.

- Първата инжекция може да се прилага от шест седмична възраст.
- Всяка инжекция ще се прилага с интервал от поне 1 месец между инжекциите.
- Четвърта инжекция (усилваща) ще се прилага на възраст между 11 и 15 месеца.
- Ще Ви бъде казано кога Вашето дете трябва да бъде доведено за следващата инжекция.

Съгласно официалните препоръки във Вашата страна може да се използва алтернативна схема от Вашия медицински специалист. Моля, обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за допълнителна информация.

#### Преждевременно родени

Детето Ви ще получи първоначален курс от три инжекции. Първата инжекция може да бъде приложена още на възраст шест седмици с интервал от най-малко един месец между дозите. На възраст между 11 и 15 месеца детето Ви ще получи четвърта инжекция (усилваща имунния отговор).

#### Неваксинирани кърмачета, деца и юноши на възраст над 7 месеца

Кърмачетата на възраст **7 до 11 месеца** трябва да получат две инжекции. Всяка инжекция ще се прилага с интервал от поне 1 месец между инжекциите. Трета инжекция ще се прилага през втората година от живота.

Децата на възраст **12 до 23 месеца** трябва да получат две инжекции. Всяка инжекция ще се прилага с интервал от поне 2 месеца между инжекциите.

Децата на възраст **2 до 17 години** трябва да получат една инжекция.

#### Кърмачета, деца и юноши, които преди това са ваксинирани с Prevenar

Кърмачета и деца, които преди това са получили Prevenar, могат да получат Prevenar 13, за да завършат курса инжекции.

За деца от **1 до 5 години**, които преди това са ваксинирани с Prevenar, Вашият лекар или медицинска сестра ще препоръча колко инжекции Prevenar 13 са нужни.

Деца и юноши на възраст **6 до 17 години** трябва да получат една инжекция.

Важно е да се спазват указанията на лекаря/фармацевта или медицинската сестра, така че Вашето дете да завърши курса инжекции.

Ако забравите да отидете отново в определеното време, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра какво да правите.

### Възрастни

Възрастните трябва да получат една инжекция.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или сестра, ако преди Ви е прилагана пневмококова ваксина.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на Prevenar 13, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### Специални популации

Хората, при които се счита, че има повишен риск от пневмококова инфекция (като например тези със сърповидно-клетъчна анемия или HIV инфекция), включително ваксинираните преди това с 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина, могат да получат най-малко една доза Prevenar 13.

Лица с трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки може да получат три инжекции, като първата от тях се прилага от 3 до 6 месеца след трансплантацията и интервалът между дозите е минимум 1 месец. Препоръчва се и четвърта инжекция (усилваща имунния отговор) 6 месеца след третата инжекция.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Като всички ваксини, Prevenar 13 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Следните нежелани реакции включват съобщаваните за Prevenar 13 при кърмачета и деца (на възраст от 6 седмици до 5 години):**

**Най-честите нежелани реакции (могат да настъпят при повече от 1 на 10 дози от ваксината) са:**

- Намален апетит
- Висока температура; раздразнимост; болка, болезненост, зачервяване, подуване или втвърдяване на мястото на ваксиниране; замаяност; неспокоен сън
- Зачервяване, втвърдяване, подуване на мястото на ваксиниране от 2,5 cm - 7,0 cm (след бустер доза и при по-големи деца – на възраст от 2 до 5 години)

**Чести нежелани реакции (могат да настъпят при до 1 на 10 дози от ваксината) са:**

- Повръщане; диария
- Висока температура над 39°C; болезненост на мястото на ваксиниране, пречеща на движението, зачервяване, втвърдяване, подуване на мястото на ваксиниране от 2,5 cm – 7,0 cm (след първоначалния курс инжекции)
- Обрив

**Нечести нежелани реакции (могат да настъпят при до 1 на 100 дози от ваксината) са:**

- Гърчове (или припадъци), включително тези, причинени от висока температура
- Копривна треска (уртикария или подобен на уртикария обрив)
- Зачервяване, подуване или втвърдяване на мястото на ваксиниране от повече от 7 cm; плач

**Редки нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 1 000 дози от ваксината) са:

- Колапс или подобно на шок състояние (епизод на хипотонус-понижена реактивност)
- Алергична реакция (реакция на свръхчувствителност), включително подуване на лицето и/или устните, затруднено дишане

**Следните нежелани реакции включват съобщаваните за Prevenar 13 при деца и юноши (на възраст 6 до 17 години):**

**Най-чести нежелани реакции** (могат да настъпят при повече от 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Намален апетит
- Раздразнителност; болка, болезненост, зачервяване, подуване или втвърдяване на мястото на ваксиниране; замаяност; неспокоен сън; чувствителност на мястото на ваксиниране, пречеща на движението

**Чести нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Главоболия
- Повръщане; диария
- Обрив; копривна треска (уртикария или подобен на уртикария обрив)
- Треска

Деца и юношите, които са или с HIV-инфекция, или със сърповидно-клетъчна анемия, или с трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки, имат сходни нежелани реакции, но честотата на главоболието, повръщането, диарията, високата температура, отпадналостта, ставните и мускулните болки е в категория „много чести“.

При бебетата, родени преждевременно много преди термина (на и преди 28 гестационна седмица), могат да се появят по-дълги паузи между нормалните вдишвания за 2-3 дни след ваксинацията.

**Следните нежелани реакции включват съобщаваните за Prevenar 13 при възрастни:**

**Най-честите нежелани реакции** (могат да настъпят при повече от 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Намален апетит; главоболие; диария; повръщане (за 18- до 49-годишните)
- Втрисане; уморяемост; обрив, болка, зачервяване, втвърдено подуване или болезненост на мястото на ваксиниране, пречещо на движението на ръката (силна болка или болезненост на мястото на ваксиниране за 18- до 39-годишните и тежко ограничение на движението на ръката за 18- до 39-годишните)
- Влошаване или нова болка в ставите Ви, влошаване или нова болка в мускулите Ви
- Висока температура (за 18- до 29-годишните)

**Честите нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Повръщане (при възраст 50 и повече години); висока температура (при възраст 30 и повече години)

**Нечестите нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 100 дози от ваксината) са:



- Гадене
- Алергична реакция (реакция на свръхчувствителност), включително подуване на лицето и/или устните, затруднено дишане
- Уголемени лимфни възли или жлези (лимфаденопатия) в близост до мястото на ваксиниране, като например под мишницата

Възрастните с HIV инфекция имат сходни нежелани реакции, но честотата на треската и повръщането е в категория „много чести“, а на гаденето – в „чести“.

Възрастните с трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки имат сходни нежелани реакции, но честотата на треската и повръщането е в категория „много чести“.

#### **Следните допълнителни нежелани реакции са наблюдавани при Prevenar 13 през постмаркетинговия период**

- Тежка алергична реакция, включително шок (сърдечносъдов колапс); ангиоедем (подуване на устните, лицето или гърлото)
- Копривна треска (уртикария), зачервяване и дразнене (дерматит) и сърбеж (пруритус) на мястото на ваксиниране; зачервяване
- Уголемени лимфни възли или жлези (лимфаденопатия) в близост до мястото на ваксиниране, като например под мишницата или в слабините
- Обрив, причиняващ сърбящи червени петна (еритема мултиформе)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Prevenar 13**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Prevenar 13

Активните вещества са полизахарид-CRM<sub>197</sub> конюгати, състоящи се от:

- 2,2 µg полизахарид за серотипове 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F
- 4,4 µg полизахарид за серотип 6B

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително 32 µg CRM<sub>197</sub> носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат (0,125 mg алуминий).

Другите съставки са натриев хлорид, янтарна киселина, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### Как изглежда Prevenar 13 и какво съдържа опаковката

Ваксината е бяла инжекционна суспензия, предлагана в еднодозов флакон (0,5 ml). Опаковка от 1, 5, 10, 25 и 50 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Белгия

Производител, отговорен за освобождаване на партиди:  
Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

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

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

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf.: + 45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

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

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited  
Company  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

При съхранение може да се наблюдават бяла утайка и бистра надутаечна течност. Това не е признак за влошаване на качеството.

Да се прегледа визуално за евентуални частици и/или промени във външния вид. Не използвайте, ако съдържанието изглежда различно.

Преди употреба трябва да се разклати добре, за да се получи хомогенна бяла суспензия.

Да се прилага цялата доза.

Prevenar 13 е само за интрамускулно приложение. Да не се прилага вътресъдово.

Prevenar 13 не трябва да се смесва с каквито и да е други ваксини в една и съща спринцовка.

Prevenar 13 може да се прилага едновременно както останалите детски ваксини, но в този случай трябва да се използват различни места на ваксиниране.

Prevenar 13 може да се прилага на възрастни на 50 и над 50 години по същото време като тривалентната или квадриливалентна инактивирана противогрипна ваксина.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Листовка: информация за потребителя

**Prevenar 13** инжекционна суспензия в многодозова опаковка  
пневмококова полизахаридна конюгатна ваксина (13-валентна, адсорбирана)  
[pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed)]

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да приемете тази ваксина, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана единствено и лично на Вас или Вашето дете. Не я преотстъпвайте на други хора.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Prevenar 13 и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Prevenar 13
3. Как се прилага Prevenar 13
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Prevenar 13
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Prevenar 13 и за какво се използва

Prevenar 13 е пневмококова ваксина, която се прилага на:

- деца от **6 седмици до 17 години** да помага да се предпазят от болести като: менингит (възпаление на мозъчната обвивка), сепсис или бактериемия (бактерии в кръвта), пневмония (инфекция на белите дробове) и ушни инфекции;
- **възрастни на 18 и над 18 години** да помага да се предпазят от болести като пневмония (инфекция на белите дробове), сепсис или бактериемия (бактерии в кръвта) и менингит (възпаление на мозъчната обвивка), причинени от 13 типа бактерии *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 осигурява защита срещу 13 типа бактерии *Streptococcus pneumoniae* и заменя Prevenar, който предоставяше защита срещу 7 типа.

Ваксината действа, като помага на организма да изработи свои собствени антитела, които осигуряват защита на Вас или детето Ви от тези болести.

### 2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Prevenar 13

**Prevenar 13 не трябва да се прилага**

- ако Вие или детето Ви сте алергични (свръхчувствителни) към активните вещества или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), или към някоя друга ваксина, която съдържа дифтериен токсид.
- ако Вие или детето Ви имате тежка инфекция с висока температура (над 38°C). Ако това се отнася за Вас или Вашето дете, тогава ваксинацията ще бъде отложена, докато Вие или Вашето дете се почувствате по-добре. Леката инфекция като простуда не трябва да е

проблем. Въпреки това, първо говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди ваксинацията, ако Вие или детето Ви:

- имате или сте имали здравословни проблеми след прилагане на доза Prevenar или Prevenar 13 като алергична реакция или проблеми с дишането.
- имате някакви проблеми с кръвосъсирването или лесно се насинявате.
- имате отслабена имунна система (като при HIV инфекция), Вие/тя/той може да не получите пълната полза от Prevenar 13.
- сте имали гърчове, тъй като може да се наложи преди приложението на Prevenar 13 да се приемат лекарства за понижаване на високата температура. Ако детето Ви не отговаря на стимули или получи гърчове (припадъци) след ваксинацията, веднага се свържете с Вашия лекар. Вижте също точка 4.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди ваксинацията, ако детето Ви е родено твърде преждевременно (на или преди 28-та гестационна седмица), тъй като за 2-3 дни след ваксинирането могат да възникнат по-продължителни от нормалните паузи между вдишванията. Вижте също точка 4.

Както всяка друга ваксина, Prevenar 13 няма да осигури защита на всички ваксинирани хора.

Prevenar 13 осигурява защита само срещу ушни инфекции при деца, причинени от типове *Streptococcus pneumoniae*, за които е разработена ваксината. Той няма да предпази срещу други инфекциозни агенти, които могат да причинят ушни инфекции.

### **Други лекарства/ваксини и Prevenar 13**

Вашият лекар може да Ви помоли да дадете на детето си парацетамол или други лекарства, които свалят температурата, преди да му бъде приложен Prevenar 13. Това ще помогне да се намалят някои нежелани лекарствени реакции на Prevenar 13.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие или детето Ви приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, или наскоро Ви/му е правена някаква друга ваксинация.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Prevenar 13 не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Някои от ефектите, упоменати в точка 4 „Възможни нежелани реакции“, могат обаче да засегнат временно способността за шофиране и работа с машини.

### **Prevenar 13 съдържа полисорбат 80**

Този лекарствен продукт съдържа 0,1 mg полисорбат 80 на доза. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

## **Prevenar 13 съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

### **3. Как се прилага Prevenar 13**

Лекарят или медицинската сестра ще инжектират препоръчаната доза (0,5 ml) от ваксината в мускул на ръката Ви или в мускул на ръката или крака на Вашето дете.

#### Кърмачета на възраст от 6 седмици до 6 месеца

Обикновено Вашето дете трябва да получи начален курс от три инжекции от ваксината, последван от усилваща доза.

- Първата инжекция може да се прилага от шест седмична възраст.
- Всяка инжекция ще се прилага с интервал от поне 1 месец между инжекциите.
- Четвърта инжекция (усилваща) ще се прилага на възраст между 11 и 15 месеца.
- Ще Ви бъде казано кога Вашето дете трябва да бъде доведено за следващата инжекция.

Съгласно официалните препоръки във Вашата страна може да се използва алтернативна схема от Вашия медицински специалист. Моля, обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за допълнителна информация.

#### Преждевременно родени

Детето Ви ще получи първоначален курс от три инжекции. Първата инжекция може да бъде приложена още на възраст шест седмици с интервал от най-малко един месец между дозите. На възраст между 11 и 15 месеца детето Ви ще получи четвърта инжекция (усилваща имунния отговор).

#### Неваксинирани кърмачета, деца и юноши на възраст над 7 месеца

Кърмачетата на възраст **7 до 11 месеца** трябва да получат две инжекции. Всяка инжекция ще се прилага с интервал от поне 1 месец между инжекциите. Трета инжекция ще се прилага през втората година от живота.

Децата на възраст **12 до 23 месеца** трябва да получат две инжекции. Всяка инжекция ще се прилага с интервал от поне 2 месеца между инжекциите.

Децата на възраст **2 до 17 години** трябва да получат една инжекция.

#### Кърмачета, деца и юноши, които преди това са ваксинирани с Prevenar

Кърмачета и деца, които преди това са получили Prevenar, могат да получат Prevenar 13, за да завършат курса инжекции.

За деца от **1 до 5 години**, които преди това са ваксинирани с Prevenar, Вашият лекар или медицинска сестра ще препоръча колко инжекции Prevenar 13 са нужни.

Деца и юноши на възраст **6 до 17 години** трябва да получат една инжекция.

Важно е да се спазват указанията на лекаря/фармацевта или медицинската сестра, така че Вашето дете да завърши курса инжекции.

Ако забравите да отидете отново в определеното време, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра какво да правите.

### Възрастни

Възрастните трябва да получат една инжекция.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или сестра, ако преди Ви е прилагана пневмококова ваксина.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на Prevenar 13, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### Специални популации

Хората, при които се счита, че има повишен риск от пневмококова инфекция (като например тези със сърповидно-клетъчна анемия или HIV инфекция), включително ваксинираните преди това с 23-валентната пневмококова полизахаридна ваксина, могат да получат най-малко една доза Prevenar 13.

Лица с трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки може да получат три инжекции, като първата от тях се прилага от 3 до 6 месеца след трансплантацията и интервалът между дозите е минимум 1 месец. Препоръчва се и четвърта инжекция (усилваща имунния отговор) 6 месеца след третата инжекция.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Като всички ваксини, Prevenar 13 може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Следните нежелани реакции включват съобщаваните за Prevenar 13 при кърмачета и деца (на възраст от 6 седмици до 5 години):**

**Най-честите нежелани реакции** (могат да настъпят при повече от 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Намален апетит
- Висока температура; раздразнимост; болка, болезненост, зачервяване, подуване или втвърдяване на мястото на ваксиниране; замаяност; неспокоен сън
- Зачервяване, втвърдяване, подуване на мястото на ваксиниране от 2,5 cm - 7,0 cm (след бустер доза и при по-големи деца [на възраст от 2 до 5 години])

**Чести нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Повръщане; диария
- Висока температура над 39°C; болезненост на мястото на ваксиниране, пречеща на движението, зачервяване, втвърдяване, подуване на мястото на ваксиниране от 2,5 cm – 7,0 cm (след първоначалния курс инжекции)
- Обрив

**Нечести нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 100 дози от ваксината) са:

- Гърчове (или припадъци), включително тези, причинени от висока температура
- Копривна треска (уртикария или подобен на уртикария обрив)
- Зачервяване, подуване или втвърдяване на мястото на ваксиниране от повече от 7 cm; плач



**Редки нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 1 000 дози от ваксината) са:

- Колапс или подобно на шок състояние (епизод на хипотонус-понижена реактивност)
- Алергична реакция (реакция на свръхчувствителност), включително подуване на лицето и/или устните, затруднено дишане

**Следните нежелани реакции включват съобщаваните за Prevenar 13 при деца и юноши (на възраст 6 до 17 години):**

**Най-чести нежелани реакции** (могат да настъпят при повече от 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Намален апетит
- Раздразнителност; болка, болезненост, зачервяване, подуване или втвърдяване на мястото на ваксиниране; замаяност; неспокоен сън; чувствителност на мястото на ваксиниране, пречеща на движението

**Чести нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Главоболия
- Повръщане; диария
- Обрив; копривна треска (уртикария или подобен на уртикария обрив)
- Треска

Деца и юношите, които са или с HIV-инфекция, или със сърповидно-клетъчна анемия, или с трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки, имат сходни нежелани реакции, но честотата на главоболието, повръщането, диарията, високата температура, отпадналостта, ставните и мускулните болки е в категория „много чести“.

При бебетата, родени преждевременно много преди термина (на и преди 28 гестационна седмица), могат да се появят по-дълги паузи между нормалните вдишвания за 2-3 дни след ваксинацията.

**Следните нежелани реакции включват съобщаваните за Prevenar 13 при възрастни:**

**Най-честите нежелани реакции** (могат да настъпят при повече от 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Намален апетит; главоболие; диария; повръщане (за 18- до 49-годишните)
- Втрисане; уморяемост; обрив, болка, зачервяване, втвърдено подуване или болезненост на мястото на ваксиниране, пречещо на движението на ръката (силна болка или болезненост на мястото на ваксиниране за 18- до 39-годишните и тежко ограничение на движението на ръката за 18- до 39-годишните)
- Влошаване или нова болка в ставите Ви, влошаване или нова болка в мускулите Ви
- Висока температура (за 18- до 29-годишните)

**Честите нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 10 дози от ваксината) са:

- Повръщане (при възраст 50 и повече години); висока температура (при възраст 30 и повече години)

**Нечестите нежелани реакции** (могат да настъпят при до 1 на 100 дози от ваксината) са:

- Гадене
- Алергична реакция (реакция на свръхчувствителност), включително подуване на лицето и/или устните, затруднено дишане
- Уголемени лимфни възли или жлези (лимфаденопатия) в близост до мястото на ваксиниране, като например под мишницата

Възрастните с HIV инфекция имат сходни нежелани реакции, но честотата на треската и повръщането е в категория „много чести“, а на гаденето – в „чести“.

Възрастните с трансплантация на кръвообразуващи стволови клетки имат сходни нежелани реакции, но честотата на треската и повръщането е в категория „много чести“.

### **Следните допълнителни нежелани реакции са наблюдавани при Prevenar 13 през постмаркетинговия период**

- Тежка алергична реакция, включително шок (сърдечносъдов колапс); ангиоедем (подуване на устните, лицето или гърлото)
- Копривна треска (уртикария), зачервяване и дразнене (дерматит) и сърбеж (пруритус) на мястото на ваксиниране; зачервяване
- Уголемени лимфни възли или жлези (лимфаденопатия) в близост до мястото на ваксиниране, като например под мишницата или в слабините
- Обрив, причиняващ сърбящи червени петна (еритема мултиформе)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната [система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Prevenar 13**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява.

След първата употреба продуктът може да се съхранява в хладилник най-много за 28 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Prevenar 13**

Активните вещества са полизахарид-CRM<sub>197</sub> конюгати, състоящи се от:

- 2,2 µg полизахарид за серотипове 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F

- 4,4 µg полизахарид за серотип 6В

1 доза (0,5 ml) съдържа приблизително 32 µg CRM<sub>197</sub> носещ белтък, адсорбиран върху алуминиев фосфат (0,125 mg алуминий).

Другите съставки са натриев хлорид, янтарна киселина, полисорбат 80, 2-феноксиетанол и вода за инжекции.

### Как изглежда Prevenar 13 и какво съдържа опаковката

Ваксината е бяла инжекционна суспензия, предлагана в многодозова опаковка (4 x 0,5 ml дози). Опаковка от 1, 5, 10, 25 и 50 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:	Производител, отговорен за освобождаване на партиди:
Pfizer Europe MA EEIG	Pfizer Manufacturing Belgium NV
Boulevard de la Plaine 17	Rijksweg 12
1050 Bruxelles	2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия	Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
 Pfizer NV/SA  
 Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**Latvija**  
 Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
 Tel.: + 371 670 35 775

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

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

**Česká Republika**  
 Pfizer, spol. s r.o.  
 Tel: +420 283 004 111

**Magyarország**  
 Pfizer Kft  
 Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
 Pfizer ApS  
 Tlf.: + 45 44 201 100

**Malta**  
 Vivian Corporation Ltd.  
 Tel: + 35621 344610

**Deutschland**  
 Pfizer Pharma GmbH  
 Tel: + 49 (0)30 550055-51000

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

**Eesti**  
 Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
 Tel: +372 666 7500

**Norge**  
 Pfizer AS  
 Tlf: +47 67 52 61 00

**Ελλάδα**  
 Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
 Τηλ.: +30 210 6785 800

**Österreich**  
 Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H  
 Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**France**  
Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**România**  
Pfizer Romania S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited  
Company  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

**Ísland**  
Icepharma hf  
Simi: + 354 540 8000

**Slovenská republika**  
Pfizer Luxembourg SARL,  
organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Κύπρος**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

При съхранение може да се наблюдават бяла утайка и бистра надутаечна течност. Това не е признак за влошаване на качеството.

Да се прегледа визуално за евентуални частици и/или промени във външния вид. Не използвайте, ако съдържанието изглежда различно.

Преди употреба трябва да се разклати добре, за да се получи хомогенна бяла суспензия.

Да се прилага цялата доза.

Prevenar 13 е само за интрамускулно приложение. Да не се прилага вътресъдово.

Prevenar 13 не трябва да се смесва с каквито и да е други ваксини в една и съща спринцовка.

Prevenar 13 може да се прилага едновременно както останалите детски ваксини, но в този случай трябва да се използват различни места на ваксиниране.

Prevenar 13 може да се прилага на възрастни на 50 и над 50 години по същото време като тривалентната или квадриливалентна инактивирана противогрипна ваксина.

След първата употреба продуктът може да се съхранява в хладилник най-много за 28 дни.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.