PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prevenar 13 injekční suspenze
Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 1[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 3[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 4[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 5[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 6A[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 6B[1]	4,4 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 7F[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 9V[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 14[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 18C[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 19A[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 19F[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 23F[1]	2,2 µg

[1]Konjugován s nosným proteinem CRM_{197}, adsorbován na fosforečnan hlinitý.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně 32 µg nosného proteinu CRM_{197} a 0,125 mg hliníku.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné dávce 0,5 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.
Vakcína je bílá homogenní suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let.

Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ≥18 let a starších pacientů.

Pro informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým sérotypům viz body 4.4 a 5.1.

O použití přípravku Prevenar 13 se má rozhodnout na podkladě oficiálních doporučení, která berou v úvahu riziko invazivního onemocnění a pneumonie v různých věkových skupinách, další komorbidity, jakož i epidemiologickou rozmanitost sérotypů v různých zeměpisných oblastech.

4.2 Dávkování a způsob podání

Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních.

Dávkování

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13.

Kojenci ve věku 6 týdnů – 6 měsíců:

Základní očkování třemi dávkami

Doporučenou imunizační sérii tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkování u kojenců tvoří tři dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami, a s první dávkou podanou obvykle ve věku 2 měsíců. První dávka může být podána nejdříve ve věku 6 týdnů. Čtvrtou (posilující) dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců.

Základní očkování dvěma dávkami

Alternativně, je-li přípravek Prevenar 13 podáván jako část rutinního očkovacího kalendáře u kojenců, může být podána série tvořená třemi dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí (posilující) dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců (viz bod 5.1).

Předčasně narozené děti (< 37 týdnů těhotenství)

U předčasně narozených dětí se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek po 0,5 ml. Základní očkování u kojenců tvoří 3 dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami, a s první dávkou podanou ve věku 2 měsíců. První dávka může být podána nejdříve ve věku 6 týdnů. Čtvrtou (posilující) dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců

Kojenci ve věku 7 – 11 měsíců

Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života.

Děti ve věku 12–23 měsíců

Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami (viz bod 5.1).

Děti a dospívající ve věku 2 – 17 let

Jedna samostatná dávka 0,5 ml.

Očkovací schéma pro přípravek Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkovaných přípravkem Prevenar (7valentní) (*Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F)

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 7 stejných sérotypů a stejný nosný protein CRM_{197} jako přípravek Prevenar.

Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování.

Malé děti (ve věku 12-59 měsíců) očkované přípravkem Prevenar (7valentní) v kompletním schématu

Malé děti, které byly kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní), by měly dostat jednu dávku po 0,5 ml přípravku Prevenar 13, pro navození imunitní odpovědi vůči 6 dalším sérotypům. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní) (viz bod 5.1).

Děti a dospívající ve věku 5 – 17 let

Děti ve věku od 5 do 17 let mohou dostat jednu dávku přípravku Prevenar 13, pokud byly dříve očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní) (viz bod 5.1).

Dospělí ≥ 18 let a starší pacienti

Jedna samostatná dávka.

Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena.

Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použití 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, přípravek Prevenar 13 by měl být podán jako první (viz body 4.5 a 5.1).

Speciální populace

Jedincům s chorobami predisponujícími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13 (viz bod 5.1).

U jedinců po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek přípravku Prevenar 13 po 0,5 ml. Základní očkování tvoří tři dávky, s první dávkou podanou 3 až 6 měsíců po HSCT a s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Čtvrtou (posilující) dávku se doporučuje podat 6 měsíců po třetí dávce (viz bod 5.1).

Způsob podání

Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u dětí a dospělých.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na difterický toxoid.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně.

Podobně jako u všech injekčních vakcín má být vždy k dispozici dohled lékaře a má být připravena náležitá lékařská péče pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny.

Tato vakcína nesmí být podána jako intramuskulární injekce jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli jinou poruchou koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ale může být podána subkutánně v případě, že potenciální přínos jasně převáží nad rizikem podání (viz bod 5.1).

Přípravek Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae,* které vakcína obsahuje, a nechrání proti jiným mikroorganizmům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani přípravek Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. Nejnovější epidemiologické informace pro Vaši zemi Vám poskytne příslušná národní organizace.

Jedinci se sníženou imunitní odpovědí, ať už způsobenou imunosupresivní léčbou, genetickým defektem, infekcí virem HIV (virus lidské imunodeficience) nebo jinými příčinami, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci.

Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě jsou dostupné u omezeného počtu jedinců se srpkovitou anémií, HIV infekcí nebo po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (viz bod 5.1). Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě přípravku Prevenar 13 nejsou dostupné u jiných skupin jedinců se specifickými imunodeficity (např. malignity nebo nefrotický syndrom) a očkování by mělo být zváženo u každého jednotlivce.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80 (viz bod 2). Polysorbát 80 může způsobit hypersenzitivní reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

V klinických studiích vyvolával přípravek Prevenar 13 imunitní odpověď na všech 13 sérotypů obsažených v této vakcíně. Imunitní odpověď u sérotypu 3 se po přeočkování kojenců nezvyšovala úměrně nad hladinu dosaženou po základním očkování. Klinický význam tohoto zjištění týkající se indukce imunní paměti na sérotyp 3 není znám (viz bod 5.1).

Podíl odpovídajících pacientů s funkčními protilátkami (OPA titry ≥ 1:8) u sérotypů 1, 3 a 5 byl vysoký. Střední geometrické titry OPA však byly nižší, než byly tyto u všech zbývajících přidaných sérotypů vakcíny; klinický význam tohoto pozorování pro účinnost ochrany však není znám (viz bod 5.1).

Omezené údaje prokázaly, že přípravek Prevenar 7valentní (tři dávky základního očkování) vyvolává přijatelnou imunologickou odpověď u kojenců se srpkovitou anemií s podobným bezpečnostním profilem, jaký byl pozorován u ne vysoce rizikových skupin (viz bod 5.1).

Děti mladší než 2 roky mají dostat očkovací sérii přípravku Prevenar 13 odpovídající jejich aktuálnímu věku (viz bod 4.2). Použití konjugované pneumokokové vakcíny nenahrazuje podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny u dětí ≥ 2 roky věku za podmínek (jako srpkovitá anemie, asplenie, infekce HIV, chronické onemocnění nebo imunokompromitované osoby), které je řadí do vyššího rizika vůči invazivním onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae.* Kdykoli je doporučeno očkování rizikových dětí ve věku ≥ 24 měsíců, již v rámci základního očkování

imunizovaných přípravkem Prevenar 13 měly by dostat 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. Interval mezi podáním 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny (Prevenar 13) a podáním 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny by neměl být kratší než 8 týdnů. Nejsou dostupné údaje o tom, zda podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny primárně neimunizovaným dětem nebo dětem primárně imunizovaným přípravkem Prevenar 13 by mohlo vést ke snížené odpovědi na následné dávky přípravku Prevenar 13.

Při podávání dávek základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v ≤ 28 týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost, je nutné vzít v úvahu možné riziko apnoe a zvážit potřebu monitorování dýchání po dobu 48-72 hodin. Protože prospěch očkování je u této skupiny kojenců vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Pro sérotypy obsažené v očkovací látce se očekává nižší ochrana proti otitis media než proti invazivním onemocněním. Protože je otitis media vyvolávána množstvím jiných mikroorganismů než jen pneumokokovými sérotypy přítomnými ve vakcíně, očekává se nízká ochrana proti všem zánětům středouší (viz bod 5.1).

Je-li přípravek Prevenar 13 podáván současně s přípravkem Infanrix hexa (DTPa HBV-IPV/Hib), míra febrilních reakcí je podobná jako při současném podání přípravku Prevenar (7valentní) a přípravku Infanrix hexa (viz bod 4.8). V případě současného podání přípravku Prevenar 13 a přípravku Infanrix hexa (viz bod 4.8) byla pozorována zvýšená četnost hlášení křečí (s horečkou nebo bez ní) a hypotonicko-hyporesponzivních epizod (HHE).

Antipyretická terapie by měla být zahájena v souladu s lokálními terapeutickými doporučeními u dětí, které mají záchvatovitá onemocnění nebo febrilní křeče v anamnéze, a u všech dětí, které dostávají přípravek Prevenar 13 současně s vakcínami obsahujícími celobuněčnou složku pertuse.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Přípravek Prevenar 13 může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčnou vakcínou proti pertusi, vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B (viz bod 4.4 informace o současném podání s přípravkem Infanrix hexa), proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínou proti rotavirům.

Přípravek Prevenar 13 může být také mezi 12 – 23 měsíci podán současně s konjugovanou (na tetanický toxoid) polysacharidovou vakcínou proti meningokokům skupin A, C, W a Y, a to dětem, které byly adekvátně primárně očkovány přípravkem Prevenar 13 (v souladu s místními doporučeními).

Údaje z klinické studie po uvedení přípravku na trh hodnotící vliv profylaktického použití antipyretik (ibuprofen a paracetamol) na imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 naznačují, že podání paracetamolu současně nebo během stejného dne může snížit imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 po základním očkování kojenců. Odpovědi na posilující dávku podanou ve 12 měsících nebyly ovlivněny. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Děti a dospívající ve věku 6 – 17 let

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami.

Dospělí ve věku 18 – 49 let

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami.

Dospělí ve věku 50 let a starší

Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV).

Ve dvou klinických studiích provedených u dospělých ve věku 50-59 let a 65 let a starších bylo prokázáno, že přípravek Prevenar 13 může být podán současně s trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV). Odpověď na všechny tři antigeny TIV byla srovnatelná v případě, že TIV byla podána samostatně nebo současně s přípravkem Prevenar 13.

Pokud byl přípravek Prevenar 13 podán současně s TIV, imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 byla nižší ve srovnání s podáním přípravku Prevenar 13 samostatně; nebyl zjištěn žádný dlouhodobý vliv na hladiny cirkulujících protilátek.

Ve třetí klinické studii provedené u dospělých ve věku 50-93 let bylo prokázáno, že přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní kvadrivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (QIV). Imunitní odpověď na všechny čtyři kmeny QIV se při současném podání QIV a přípravku Prevenar 13 v porovnání se samostatným podáním QIV nesnížila.

Imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 se při současném podávání přípravku Prevenar 13 a QIV v porovnání se samostatným podáním přípravku Prevenar 13 nesnížila. Podobně jako u současného podávání s trivalentními vakcínami byla imunitní odpověď na určité sérotypy pneumokoků nižší, pokud byly obě vakcíny podány současně.

Současné použití spolu s dalšími vakcínami nebylo hodnoceno.

Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa očkování.

Současné podání přípravku Prevenar 13 a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny nebylo hodnoceno. V klinických studiích, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán 1 rok po 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíně, byla imunitní odpověď nižší pro všechny sérotypy ve srovnání s přípravkem Prevenar 13 podaným subjektům, které nebyly dříve imunizovány 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou. Klinický význam tohoto jevu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují údaje o použití pneumokokové 13valentní konjugované vakcíny u těhotných žen. Přípravek Prevenar 13 by proto neměl být podáván během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je pneumokoková 13valentní konjugovaná vakcína vylučována do mateřského mléka.

Fertilita

Studie na zvířatech nesvědčí pro přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Prevenar 13 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ však mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Analýza hlášení četností nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh naznačuje potenciální zvýšené riziko křečí, s horečkou nebo bez ní, a HHE při porovnání skupin, které uváděly podávání přípravku Prevenar 13 s přípravkem Infanrix hexa, se skupinami, které uváděly podávání přípravku Prevenar 13 samostatně.

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou pro všechny věkové skupiny uvedeny v této části dle orgánových systémů a jsou seřazené sestupně dle četnosti výskytu a závažnosti. Četnost je definována následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (≤ 1/10000), četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena v kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo podáno 14 267 dávek 4 429 zdravým kojencům ve věku od 6 týdnů při prvním očkování a ve věku 11 – 16 měsíců v době přeočkování. Ve všech studiích s kojenci byl přípravek Prevenar 13 podáván souběžně s běžným dětským očkováním (viz bod 4.5).

Byla stanovena také bezpečnost u 354 předtím neočkovaných dětí (věk 7 měsíců až 5 let).

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost.

V klinické studii u dětí očkovaných ve věku 2, 3 a 4 měsíců byla ve vyšší míře hlášena horečka ≥ 38°C u kojenců, kteří byli očkováni přípravkem Prevenar (7valentní) souběžně s přípravkem Infanrix hexa (28,3 % až 42,3 %) oproti kojencům, kterým byl podán přípravek Infanrix hexa samostatně (15,6 % až 23,1%). Po podání posilující dávky kojencům ve věku 12 až 15 měsíců byla horečka ≥ 38°C hlášena u 50 % kojenců, kteří byli očkováni přípravkem Prevenar (7valentní) a přípravkem Infanrix hexa ve stejnou dobu v porovnání s 33,6 % u kojenců, kterým byl podán Infanrix hexa samostatně. Tyto reakce byly většinou mírné (méně nebo rovno 39 °C) a přechodné.

V průběhu základního očkování přípravkem Prevenar 13 byla pozorována zesílená reakce v místě očkování u dětí starších 12 měsíců v porovnání s mírou reakce pozorované u kojenců.

Nežádoucí účinky z klinických studií

V klinických studiích byl bezpečnostní profil přípravku Prevenar 13 podobný přípravku Prevenar. Následující četnosti výskytu vycházejí z nežádoucích účinků vyhodnocených u přípravku Prevenar 13 v klinických studiích:

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: Reakce přecitlivělosti včetně otoku tváře, dyspnoe, bronchospasmus

Poruchy nervového systému:

Méně časté: Křeče (včetně febrilních křečí)
Vzácné: Hypotonicko-hyporesponzivní epizoda

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Nechutenství
Časté: Zvracení, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: Vyrážka
Méně časté: Kopřivka nebo vyrážka podobná kopřivce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: Pyrexie, podrážděnost, erytém v místě očkování, indurace/otok nebo bolest/citlivost; somnolence; neklidný spánek
Erytém nebo indurace/otok 2,5 cm – 7,0 cm v místě očkování (po přeočkování a u starších dětí [od 2 do 5 let])
Časté: Pyrexie > 39°C; omezení pohyblivosti v místě očkování (v důsledku bolesti); erytém nebo indurace/otok 2,5 cm – 7,0 cm v místě očkování (po očkování kojenců)
Méně časté: Erytém v místě očkování, indurace/otok > 7,0 cm; pláč

Dodatečná informace pro zvláštní populace:

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (≤ 28. týden těhotenství) (viz bod 4.4).

Děti a dospívající ve věku 6 – 17 let

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena u 592 dětí (294 dětí ve věku 5 – 10 let dříve očkovaných alespoň jednou dávkou přípravku Prevenar a 298 dětí ve věku 10 – 17 let, které nebyly pneumokokovou vakcínou dosud očkovány).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí a dospívajících ve věku 6 – 17 let byly:

Poruchy nervového systému:

Časté: Bolesti hlavy

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Nechutenství

Časté: Zvracení, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: Vyrážka; kopřivka nebo vyrážka podobná kopřivce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: Podrážděnost; erytém v místě očkování; indurace/otok nebo bolest/citlivost; somnolence; neklidný spánek; citlivost v místě očkování (včetně omezení pohyblivosti);
Časté: Pyrexie

Ostatní nežádoucí účinky dříve pozorované u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let mohou být aplikovatelné na tuto věkovou skupinu, ale nebyly v této studii pozorované pravděpodobně kvůli malému počtu subjektů.

Další informace pro speciální populace

Děti a dospívající se srpkovitou anémií, infekcí HIV nebo po transplantaci hematopoetických kmenových buněk mají podobnou četnost výskytu nežádoucích účinků s výjimkou bolestí hlavy, zvracení, průjmu, horečky, únavy, artralgie (bolest kloubů) a myalgie (bolest svalů), které byly velmi časté.

Dospělí ≥ 18 let a starší pacienti

Bezpečnost byla hodnocena v 7 klinických studiích zahrnujících 91 593 dospělých ve věku od 18 do 101 let. Přípravek Prevenar 13 byl podán 48 806 dospělým; 2616 (5,4%) ve věku 50 až 64 let a 45 291 (92,8%) ve věku 65 let a starších. Jedna ze 7 studií zahrnovala skupinu dospělých (n=899) ve věku od 18 do 49 let, kterým byl podán přípravek Prevenar 13, a kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou. Z osob, kterým byl přípravek Prevenar 13 podán, bylo 1916 dospělých nejméně 3 roky před očkováním v rámci studie očkováno 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou a 46 890 nebylo 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou očkováno.

S vyšším věkem byla pozorována nižší četnost nežádoucích účinků; u dospělých starších 65 let věku (bez ohledu na stav předchozího pneumokokového očkování) bylo pozorováno méně nežádoucích účinků než u mladších dospělých; nežádoucí účinky byly obecně častější u mladších dospělých ve věku od 18 do 29 let.

Celkově byly kategorie četností pro všechny věkové skupiny podobné s výjimkou zvracení, které bylo velmi časté (≥ 1/10) u dospělých ve věku od 18 do 49 let a časté (≥ 1/100 až < 1/10) u všech ostatních věkových skupin; pyrexie byla velmi častá u dospělých ve věku od 18 do 29 let a častá u všech ostatních věkových skupin. Silná bolest/citlivost v místě očkování a výrazné omezení pohyblivosti paže byly velmi časté u dospělých ve věku od 18 do 39 let a časté u všech ostatních věkových skupin.

Nežádoucí účinky v klinických studiích

Místní reakce a systémové účinky byly shromažďovány v 6 studiích po každém očkování denně po dobu 14 dní a ve zbývající studii po dobu 7 dní. Následující četnosti výskytu jsou založeny na nežádoucích reakcích zhodnocených v klinických studiích s přípravkem Prevenar 13 u dospělých:

Poruchy metabolismu a výživy:

Velmi časté: Snížení chuti k jídlu

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: Bolesti hlavy

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Průjem, zvracení (u dospělých ve věku 18 až 49 let)
Časté: Zvracení (u dospělých ve věku 50 let a starších)
Méně časté: Nevolnost

Poruchy imunitního systému:

Méně časté: Hypersenzitivní reakce včetně otoku tváře, dušnosti a bronchospasmu

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi časté: Vyrážka

Celkové poruchy a reakce v místě podání:

Velmi časté**:** Zimnice; únava; zarudnutí v místě očkování; indurace/otok v místě očkování; bolest/přecitlivělost místa očkování (silná bolest/citlivost v místě očkování byla velmi častá u dospělých ve věku od 18 do 39 let); omezená pohyblivost paže (výrazné omezení pohyblivosti paže bylo velmi časté u dospělých ve věku od 18 do 39 let)

Časté: Pyrexie (pyrexie byla velmi častá u dospělých ve věku od 18 do 29 let)
Méně časté: Lymfadenopatie lokalizovaná v místě očkování

Poruchy muskuloskeletální a pojivové tkáně:

Velmi časté: Arthralgie, myalgie

Celkově nebyly pozorovány rozdíly v četnostech výskytu nežádoucích účinků, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán dospělým dříve očkovaným pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Další informace pro speciální populace

Dospělí s HIV infekcí mají podobnou četnost výskytu nežádoucích účinků. Výjimkou jsou pyrexie a zvracení, které se vyskytovaly velmi často, a nauzea, která se vyskytovala často.

Dospělí po transplantaci hematopoetických kmenových buněk mají podobnou četnost výskytu nežádoucích účinků. Výjimkou jsou pyrexie a zvracení, které se vyskytovaly velmi často.

Vyšší četnost některých pozorovaných systémových reakcí byla pozorována, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán současně s trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV) ve srovnání s TIV podanou samostatně (bolest hlavy, zimnice, vyrážka, snížení chuti k jídlu, artralgie a myalgie) nebo přípravek Prevenar 13 podaný samostatně (bolest hlavy, únava, zimnice, snížení chuti k jídlu a artralgie).

Nežádoucí účinky po uvedení vakcíny Prevenar 13 na trh

Je třeba vzít v úvahu následující nežádoucí účinky přípravku Prevenar 13. Frekvence nemohly být stanoveny, protože tyto účinky byly odvozeny ze spontánních hlášení, a proto jsou považovány za neznámé.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Lymfadenopatie (lokalizovaná v oblasti aplikace očkování)

Poruchy imunitního systému:

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně šoku; angioedém

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Erythema multiforme

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Kopřivka v místě očkování; dermatitida v místě očkování; pruritus v místě očkování; zrudnutí

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. Avšak u kojenců a dětí byly hlášeny případy předávkování přípravkem Prevenar 13,

kdy po předchozí dávce byla následující dávka podána v kratším intervalu, než se doporučuje. Obecně byly nežádoucí účinky pozorované po předávkování stejné jako ty, které byly hlášeny po aplikaci jednotlivých dávek přípravku Prevenar 13 podle doporučeného pediatrického schématu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, pneumokokové vakcíny, ATC kód: J07AL02.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 7 pneumokokových kapsulárních polysacharidů obsažených v přípravku Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), plus 6 dodatečných polysacharidů (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), všechny konjugovány s nosným proteinem CRM_{197}.

Rozsah onemocnění

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Podle pozorování sérotypů v Evropě provedených před uvedením přípravku Prevenar na trh se očekává, že přípravek Prevenar 13 pokryje 73-100% (v závislosti na krajině) sérotypů vyvolávajících invazivní pneumokoková onemocnění (IPD) u dětí ve věku do 5 let. V této věkové skupině zodpovídají sérotypy 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A za 15,6% až 59,7% invazivních onemocnění v závislosti na krajině, délce sledovaného období a používání přípravku Prevenar.

Akutní otitis media (AOM) je běžné dětské onemocnění různé etiologie. Bakterie mohou způsobit 60-70% klinických případů AOM. *Streptococcus pneumoniae* je jedním z nejčastějších původců bakteriální AOM na celém světě.

Přípravek Prevenar 13 pokrývá přes 90% sérotypů vyvolávajících IPD rezistentní na antibiotika.

Děti a dospívající ve věku 6 - 17 let

U dětí a dospívajících ve věku 6 – 17 let je incidence pneumokokového onemocnění nízká, avšak je zde zvýšené riziko morbidity a mortality u pacientů s přidruženými onemocněními.

Dospělí ≥ 18 let a starší pacienti

Pneumonie je nejčastějším klinickým projevem pneumokokového onemocnění u dospělých.

Hlášená incidence komunitní pneumonie (CAP) a IPD v Evropě se v různých zemích liší, zvyšuje se s věkem od 50 let a je nejvyšší u osob ve věku ≥ 65 let. *Streptococcus pneumoniae* je nejčastějším původcem CAP a předpokládá se, že je zodpovědný přibližně za 30 % všech případů CAP, které vyžadující hospitalizaci u dospělých v rozvinutých zemích.

Bakteriemická pneumonie (přibližně 80% IPD u dospělých), bakteriémie bez ložiska a meningitida jsou nejčastějšími projevy IPD u dospělých. Podle údajů ze sledování, po zavedení přípravku Prevenar, ale před zavedením přípravku Prevenar 13 v rámci dětského očkovacího programu, mohou být pneumokokové sérotypy obsažené v přípravku Prevenar 13 zodpovědné za nejméně 50 až 76 % (v závislosti na zemi) IPD u dospělých.

Riziko CAP a IPD u dospělých se dále zvyšuje s chronickými přidruženými onemocněními, zejména s anatomickou nebo funkční asplenií, diabetes mellitus, astmatem, chronickým onemocněním kardiovaskulárního systému, plic, ledvin nebo jater a je nejvyšší u pacientů se sníženou imunitou, jako jsou pacienti s maligními hematologickými nemocemi nebo HIV infekcí.

Klinické studie imunogenicity přípravku Prevenar 13 u kojenců, dětí a dospívajících

Protektivní účinnost přípravku Prevenar 13 proti IPD nebyla studována. Podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo hodnocení potenciální účinnosti proti IPD u kojenců a malých dětí založeno na porovnání imunitních odpovědí na sedm sérotypů společných pro přípravek Prevenar 13 a přípravek Prevenar, u nichž protektivní účinnost již byla prokázána (pro účinnost přípravku Prevenar (7-valentní) u kojenců a dětí, viz níže). Současně byly měřeny imunitní odpovědi na přidaných 6 sérotypů.

Imunitní odpovědi u kojenců po základním očkování třemi dávkami

V mnoha evropských zemích a v USA byly provedeny klinické studie s použitím různých očkovacích schémat včetně dvou randomizovaných studií non-inferiority (v Německu při základním očkování ve 2, 3, 4 měsících [006] a v USA při základním očkování ve 2, 4, 6 měsících [004]). V těchto dvou studiích byly porovnávány pneumokokové imunitní odpovědi pomocí sady kritérií non-inferiority včetně porovnání procenta subjektů, kteří měli měsíc po základním očkování koncentrace sérotypově specifických anti-polysacharidů IgG ≥ 0,35 μg/ml a dále byly porovnány geometrické průměry koncentrací IgG (ELISA GMC) a titry funkčních protilátek (OPA) u subjektů očkovaných přípravkem Prevenar 13 a přípravkem Prevenar. U šesti přidaných sérotypů byly tyto hodnoty porovnány s nejnižší odpovědí ze všech sedmi společných sérotypů u subjektů očkovaných přípravkem Prevenar.

Výsledky porovnání non-inferiority imunitní odpovědi ve studii 006, založené na porovnání poměru kojenců, u nichž se dosáhlo koncentrace IgG anti-polysacharidu ≥ 0,35 μg/ml, jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky ve studii 004 byly podobné. Non-inferiorita přípravku Prevenar 13 (dolní limit 95% CI pro rozdíl v procentech odpovídajících subjektů mezi skupinami byl > -10% při 0,35 μg/ml) byla demonstrována u všech 7 společných sérotypů, kromě sérotypu 6B ve studii 006 a sérotypů 6B a 9V ve studii 004, které chyběly kvůli nízkým hodnotám. U všech sedmi společných sérotypů bylo dosaženo předem definovaných kritérií non-inferiority pro IgG ELISA GMC. Přípravek Prevenar 13 prokázal u 7 společných sérotypů srovnatelné, avšak mírně nižší hladiny protilátek než přípravek Prevenar. Klinický význam těchto rozdílů není znám.

Non-inferiorita byla prokázána u 6 dodatečných sérotypů v závislosti na podílu kojenců, u nichž se dosáhlo koncentrace protilátek ≥ 0,35 μg/ml a srovnání s výsledky IgG ELISA GMC ve studii 006 a byla prokázána u 5 ze 6 sérotypů s výjimkou sérotypu 3 ve studii 004. Pro sérotyp 3 byly procentní podíly příjemců přípravku Prevenar 13 se sérovým IgG ≥ 0,35 μg/ml 98,2 % (studie 006) a 63,5 % (studie 004).

Tabulka 1: Porovnání podílu subjektů, u nichž se dosáhlo koncentrace protilátek na antikapsulární polysacharidy pneumokoků IgG ≥ 0,35 μg/ml po 3. dávce základního očkování kojenců – Studie 006

Sérotypy	**Prevenar 13 % (n=282-285)**	**7valentní Prevenar % (n=277-279)**	**Rozdíl (95% CI)**
Sérotypy 7valentního přípravku Prevenar			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Dodatečné sérotypy v přípravku Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)

Tabulka 1: Porovnání podílu subjektů, u nichž se dosáhlo koncentrace protilátek na antikapsulární polysacharidy pneumokoků IgG ≥ 0,35 µg/ml po 3. dávce základního očkování kojenců – Studie 006			
Sérotypy	**Prevenar 13 % (n=282-285)**	**7valentní Prevenar % (n=277-279)**	**Rozdíl (95% CI)**
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)
*Ze sérotypů obsažených v přípravku Prevenar měl ve studii 006 nejnižší procento odpovědi sérotyp 6B (87,1%)			

Ve studiích 004 a 006 vytvořil přípravek Prevenar 13 funkční protilátky na všech 13 sérotypů obsažených ve vakcíně. Nebylo rozdílů mezi skupinami v proporci subjektů s titry OPA ≥ 1:8 u 7 společných sérotypů. Ve studiích 006 a 004 dosáhlo titru OPA ≥ 1:8 jeden měsíc po základním očkování u všech 7 společných sérotypů > 96%, resp. > 90% příjemců očkovaných přípravkem Prevenar 13.

Ve studiích 004/006 dosáhlo titru OPA ≥ 1:8 jeden měsíc po základním očkování přípravkem Prevenar 13 všech 6 přidaných sérotypů v rozmezí četnosti od 91,4% do 100% všech očkovaných jedinců. Střední geometrické titry funkčních protilátek (OPA) u sérotypů 1, 3 a 5 byly nižší, než titry všech ostatních přidaných sérotypů; klinický význam tohoto pozorování pro protektivní účinnost není znám.

Imunitní odpovědi po základním očkování dvěma dávkami u kojenců

Imunogenicita po dvou dávkách základní série u kojenců byla dokumentována ve čtyřech studiích. Podíl kojenců, kteří dosáhli IgG koncentrace pneumokokových antikapsulárních polysacharidů ≥ 0,35 µg/ml jeden měsíc po druhé dávce, se pohyboval mezi 79,6% až 98,5% u 11 ze 13 sérotypů obsažených ve vakcíně. Nižší podíly kojenců dosáhly této prahové koncentrace protilátek na sérotypy 6B (27,9% až 57,3%) a 23F (55,8 % až 68,1%) ve všech studiích s režimem podávání ve 2. a 4. měsíci v porovnání s 58,4% u sérotypu 6B a 68,6% u sérotypu 23F ve studiích s režimem podávání ve 3. a 5. měsíci. Po přeočkování byly imunitní odpovědi všech sérotypů včetně 6B a 23F konzistentní s adekvátními odpověďmi po základním očkování dvěma dávkami. V klinické studii ve Velké Británii byly odpovědi funkčních protilátek (OPA) po základním očkování ve věku 2 a 4 měsíce a po přeočkování ve věku 12 měsíců porovnatelné pro všechny sérotypy včetně 6B a 23F v obou ramenech studie, tj. po podávání přípravku Prevenar a přípravku Prevenar 13. U příjemců očkovaných přípravkem Prevenar 13 byl podíl reagujících jedinců s titry OPA ≥ 1:8 po základním očkování kojenců minimálně 87%, a po přeočkování minimálně 93%. Střední geometrické titry funkčních protilátek (OPA) u sérotypů 1, 3 a 5 byly nižší, než titry všech ostatních přidaných sérotypů; klinický význam tohoto pozorování není znám.

Odpovědi na přeočkování po základním očkování dvěma dávkami a třemi dávkami u kojenců

Po přeočkování se hladiny protilátek u všech 13 sérotypů zvýšily v porovnání s koncentracemi před přeočkováním. Po přeočkování byly u 12 sérotypů koncentrace protilátek vyšší než po základním očkování kojenců. Tato pozorování jsou konzistentní s adekvátním „primingem“ (vyvoláním imunologické paměti). Imunitní odpověď pro sérotyp 3 nebyla po přeočkování zvýšena nad hladiny pozorované po očkování provedeném u kojenců; klinická relevance tohoto pozorování ohledně indukce imunitní paměti na sérotyp 3 není známa.

Protilátkové odpovědi po přeočkování kojenců po základním očkování dvěma dávkami nebo třemi dávkami byly porovnatelné u všech 13 sérotypů vakcíny.

Odpovídající zrychlené (catch-up) imunizační schéma (popsané v bodu 4.2) u dětí ve věku 7 měsíců až 5 let vedlo u všech 13 sérotypů k hladinám protilátek antikapsulárních polysacharidů IgG, které byly přinejmenším srovnatelné s hladinami po základním očkování kojenců třemi dávkami.

Přetrvávání protilátek a imunologická paměť byly hodnoceny ve studii u zdravých dětí, kterým byla aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13 nejméně 2 roky poté, kdy byly dříve očkovány buď 4 dávkami přípravku Prevenar, 3 dávkami základní očkovací série přípravku Prevenar u kojenců, následovaná očkováním přípravkem Prevenar 13 ve věku 12 měsíců nebo 4 dávkami přípravku Prevenar 13.

Jedna dávka přípravku Prevenar 13 u dětí ve věku přibližně 3,4 roky bez ohledu na předchozí průběh očkování přípravkem Prevenar nebo přípravkem Prevenar 13 vyvolala robustní protilátkovou odpověď jak u 7 společných sérotypů, tak u 6 přidaných sérotypů přípravku Prevenar 13.

Údaje ze sledování pneumokokových onemocnění po zavedení sedmivalentního přípravku Prevenar v roce 2000 neprokázaly, že by imunita získaná po očkování přípravkem Prevenar u kojenců časem poklesla.

Předčasně narozené děti

Bezpečnost a imunogenicita přípravku Prevenar 13 podávaného ve věku 2, 3, 4 a 12 měsíců byla hodnocena přibližně u 100 předčasně narozených dětí (střední odhadovaná doba těhotenství 31 týdnů; rozsah 26 až 36 týdnů) a porovnána přibližně se 100 dětmi narozenými v řádném termínu (střední odhadovaná doba těhotenství 39 týdnů, rozsah 37 až 42 týdnů).

Imunitní reakce u předčasně narozených dětí a dětí narozených v řádném termínu byly porovnávány podle podílu pacientů dosahujících 1 měsíc po základním očkování kojenců koncentrace protilátek IgG vážících se na pneumokokové polysacharidy ≥ 0,35 µg/ml, tedy metodou vycházející z doporučení WHO, která byla použita k porovnání imunogenicity přípravku Prevenar 13 s přípravkem Prevenar.

U více než 85 % pacientů byla 1 měsíc po základním očkování kojenců dosažena koncentrace protilátek IgG vážících se na pneumokokové polysacharidy vyšší než 0,35 µg/ml, mimo sérotypu 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) a 6B (72,7 %) ve skupině předčasně narozených dětí. U těchto tří sérotypů byl podíl předčasně narozených dětí reagujících na očkování významně nižší než v případě dětí narozených v řádném termínu. Přibližně jeden měsíc po dávce pro batolata byl podíl pacientů v obou skupinách dosahujících stejného limitu koncentrace protilátek vyšší než 97 % s výjimkou sérotypu 3 (71 % u předčasně narozených dětí a 79 % u dětí narozených v řádném termínu). Není známo, zda u předčasně narozených dětí dochází k tvorbě imunologické paměti pro všechny sérotypy. Obecně byly sérotypově specifické IgG GMC u předčasně narozených dětí nižší než u dětí narozených v řádném termínu.

Po základním očkování kojenců byly OPA GMT u předčasně narozených dětí ve srovnání s dětmi narozenými v řádném termínu obdobné s výjimkou sérotypu 5, u kterého byly nižší u předčasně narozených dětí. OPA GMT po dávce pro batolata vztažené k hodnotám po základním očkování kojenců byly obdobné či nižší u 4 sérotypů (4,14,18C a 19F) a statisticky signifikantně vyšší pro 6 z 13 sérotypů (1, 3, 5, 7F, 9V a 19A) u předčasně narozených dětí v porovnání 10 z 13 sérotypů (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A a 23F) u dětí narozených v řádném termínu.

Děti (ve věku 12-59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní)

Po podání jedné dávky přípravku Prevenar 13 dětem (ve věku 12-59 měsíců), které byly imunizovány kompletním schématem přípravku Prevenar (7valentní) (buď 2 nebo 3 dávkami základního očkování plus přeočkování), byl podíl těch, které dosáhly sérových hladin IgG ≥0,35µg/ml a OPA titrů ≥1:8, alespoň 90 %. Nicméně 3 (sérotypy 1, 5 a 6A) z 6 přidaných sérotypů vykázaly nižší IgG GMC a OPA GMT ve srovnání s dětmi, kterým byla dříve aplikována alespoň jedna dávka přípravku Prevenar 13. Klinický význam nižších GMCs a GMT není v současné době znám.

Dříve neočkované děti (ve věku 12 – 23 měsíců)

Studie neočkovaných dětí (ve věku 12 – 23 měsíců) přípravkem Prevenar (7valentní) prokázala, že jsou potřebné 2 dávky k dosažení sérové koncentrace IgG u 6B a 23F podobné těm, které byly vyvolány 3 dávkami základní očkovací série u kojenců.

Děti a dospívající ve věku 5 – 17 let

V otevřené studii u 592 zdravých dětí a dospívajících včetně těch, které mají astma (17,4%) a mohou být predisponováni k pneumokokovým infekcím, vyvolal přípravek Prevenar 13 imunitní odpověď na všech 13 sérotypů. Jedna dávka přípravku Prevenar 13 byla podána dětem ve věku 5 – 10 let, které byly dříve imunizované alespoň jednou dávkou přípravku Prevenar, a dětem a dospívajícím ve věku 10 – 17 let, které nebyly dříve nikdy očkované pneumokokovou vakcínou.

V obou skupinách, u dětí ve věku 5 – 10 let a u dětí a dospívajících ve věku 10 – 17 let byla imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 non-inferiorní ve srovnání s přípravkem Prevenar vůči 7 společným sérotypům a ve srovnání s přípravkem Prevenar 13 vůči 6 dalším sérotypům při porovnání s imunitní odpovědí po čtvrté dávce u kojenců očkovaných ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců, měřeno pomocí sérových IgG.

U dětí a dospívajících ve věku 10 – 17 let byly OPA GMT 1 měsíc po vakcinaci noninferiorní vůči OPA GMT u skupiny ve věku 5 – 10 let u 12 ze 13 sérotypů (mimo sérotyp 3).

Imunitní odpovědi po subkutánním podání

Subkutánní podání přípravku Prevenar 13 bylo hodnoceno ve studii bez komparátorů u 185 zdravých japonských kojenců a dětí, kterým byly aplikovány 4 dávky ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců. Studie prokázala, že bezpečnost a imunogenicita byly obecně srovnatelné s pozorováními ve studiích s intramuskulární aplikací.

Účinnost přípravku Prevenar 13

Invazivní pneumokokové onemocnění

Údaje zveřejněné institucí Public Health England ukázaly, že čtyři roky po zavedení přípravku Prevenar v podobě základního očkování kojenců dvěma dávkami s posilovací dávkou ve druhém roce života a při 94% proočkovanosti došlo v Anglii a Walesu k 98% (95% CI 95; 99) snížení výskytu onemocnění vyvolaných 7 sérotypy obsaženými ve vakcíně. Během následujících čtyř let po přechodu na přípravek Prevenar 13 došlo k dalšímu snížení incidence IPD způsobených 7 sérotypy obsaženými v přípravku Prevenar v rozmezí od 76 % u dětí ve věku do 2 let do 91 % u dětí ve věku 5–14 let. Sérotypově specifická snížení pro každý z 5 přidaných sérotypů v přípravku Prevenar 13 (nebyly pozorovány žádné případy IPD vyvolané sérotypem 5) podle věkových skupin jsou uvedena v tabulce 2 a u dětí ve věku do 5 let se pohybovala v rozmezí od 68 % (sérotyp 3) do 100 % (sérotyp 6A). Významná snížení incidence byla rovněž pozorována u starších věkových skupin, které nebyly přípravkem Prevenar 13 očkovány (nepřímý účinek).

Tabulka 2: Sérotypově specifický počet případů a snížení incidence IPD v období 2013/14 v porovnání s obdobím 2008/09-2009/10 (2008/10) podle věku v Anglii a Walesu

	Věk < 5 let			Věk 5–64 let			Věk ≥ 65 let		
	2008–10§	2013/14§	% snížení incidence (95% CI*)	2008–10§	2013/14§	% snížení incidence (95% CI*)	2008–10§	2013/14§	% snížení incidence (95% CI*)
Dodatečné sérotypy obsažené v přípravku Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**

§ Upraveno podle podílu sérotypizovaných vzorků, chybějících údajů o věku, jmenovatele v porovnání s obdobím 2009/10 a podle trendu všech invazivních pneumokokových onemocnění až do období 2009/10 (po němž nebyla žádná úprava podle trendu použita).

* 95% CI při uplatnění intervalů v Poissonově procesu založených na nadhodnoceném rozptylu 2,1; v modelaci dat z období 2000–2006 týkajících se všech IPD před zavedením přípravku Prevenar

** $p<0,005$ pro pokrytí sérotypu 6A, kde $p=0,002$.

Otitis media (OM)

Ve zveřejněné studii provedené v Izraeli byl vliv přípravku Prevenar 13 na OM zdokumentován při použití základního očkování 2 dávkami plus přeočkování ve druhém roce života v rámci systému aktivní surveillance na základě kultivace tekutiny ze středního ucha po paracentéze bubínku u izraelských dětí s OM ve věku do 2 let.

Po zavedení přípravku Prevenar a následně přípravku Prevenar 13 se incidence snížila z 2,1 na 0,1 případů na 1 000 dětí (95%) u sérotypů obsažených v přípravku Prevenar a sérotypu 6A a incidence se snížila z 0,9 na 0,1 případů na 1 000 dětí (89%) u přidaných sérotypů 1, 3, 5, 7F a 19A v přípravku Prevenar 13. Celková roční pneumokoková incidence OM se snížila z 9,6 na 2,1 případů na 1 000 dětí (78%) v období mezi červencem 2004 (před uvedením přípravku Prevenar) a červnem 2013 (po uvedení přípravku Prevenar 13).

Pneumonie

V multicentrické observační studii, která byla provedena ve Francii a porovnávala období před přechodem z přípravku Prevenar na přípravek Prevenar 13 a po něm, bylo na odděleních lékařské pohotovosti zjištěno 16% (2060 na 1725 případů) snížení všech případů komunitní pneumonie (CAP) u dětí ve věku od 1 měsíce do 15 let. Došlo k 53% (167 na 79 případů) ($p<0,001$) snížení případů CAP s pleurálním výpotkem a 63% (64 na 24 případů) ($p<0,001$) snížení mikrobiologicky potvrzených případů pneumokokové CAP. Celkový počet případů CAP vyvolaných 6 přidanými sérotypy obsaženými ve vakcíně přípravku Prevenar 13 se ve druhém roce po zavedení přípravku Prevenar 13 snížil z 27 na 7 izolátů (74%).

Snížení případů pneumonie jakéhokoliv původu bylo nejvýraznější u mladších očkovaných věkových skupin s poklesem o 31,8 % (757 na 516 případů) a o 16,6 % (833 na 695 případů) ve věkových skupinách < 2 roky a 2 až 5 let. Incidence u starších převážně neočkovaných dětí (>5 let) se nezměnila po dobu trvání studie.

V systému průběžné surveillance (2004 až 2013) dokumentující vliv přípravku Prevenar a následně přípravku Prevenar 13 na CAP u dětí ve věku do 5 let v jižním Izraeli, které dostaly základní očkování 2 dávkami plus přeočkování ve druhém roce života, bylo po zavedení přípravku Prevenar 13 dosaženo 68% (95% CI 73; 61) snížení ambulantních návštěv a 32% (95% CI 39; 22) snížení hospitalizací z důvodu alveolární CAP v porovnání s obdobím před zavedením přípravku Prevenar.

Vliv na nazofaryngeální nosičství

Změny v nazofaryngeálním nosičství (NP) pneumokokových sérotypů po zavedení přípravku Prevenar (7valentní) a následně přípravku Prevenar 13 byly hodnoceny v surveillance studii sledující děti s akutními otitidami ve Francii. Přípravek Prevenar 13 signifikantně snížil celkové NP nosičství 6 dodatečných sérotypů (a sérotypu 6C) a taktéž NP nosičství sérotypů 6C, 7F, 19A jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar. Snížení nosičství bylo také zaznamenáno u sérotypu 3 (2,5% vs. 1,1%; p= 0,1). Nosičství sérotypů 1 a 5 nebylo pozorováno.

Účinnost pneumokokové konjugované vakcíny na nazofaryngeální nosičství byla studována v randomizované dvojitě zaslepené studii, ve které byli kojenci očkováni přípravkem Prevenar 13 nebo přípravkem Prevenar (7valentní) ve věku 2, 4, 6 a 12 měsíců v Izraeli. Přípravek Prevenar 13 signifikantně snížil celkový počet nově zjištěných NP akvizicí 6 dodatečnými sérotypy (a sérotypem 6C) a sérotypy 1, 6A, 6C, 7F, 19A jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar. Snížení u sérotypu 3 nebylo zaznamenáno a u sérotypu 5 byla kolonizace příliš vzácná, aby se mohl posoudit vliv. U 6 ze 7 zbývajících společných sérotypů byla pozorována podobná míra NP akvizice u obou očkovaných skupin; signifikantní snížení bylo pozorováno u sérotypu 19F.

V této studii bylo prokázáno snížení sérotypů S. pneumoniae 19A, 19F a 6A necitlivých k řadě antibiotik. Snížení se pohybovalo mezi 34% a 62% v závislosti na sérotypu a antibiotiku.

Protektivní účinnost přípravku Prevenar (7valentní vakcína) u kojenců a dětí

Účinnost 7valentní vakcíny Prevenar byla hodnocena ve dvou hlavních studiích - ve studii „Northern California Kaiser Permanente“ (NCKP) a ve studii „Finnish Otitis Media“ (FinOM). Obě studie byly randomizované dvojitě zaslepené aktivně kontrolované, kde byli kojenci randomizováni a dostávali buď přípravek Prevenar nebo kontrolní vakcínu (NCKP, vakcína proti meningitidě, vyvolané sérotypy skupiny C, konjugovaná s CRM [MnCC]; FinOM, vakcína proti hepatitidě B) v sérii sestávající ze čtyř dávek podaných ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců. Výsledky účinnosti z těchto studií (pro invazivní pneumokoková onemocnění, pneumonii a akutní otitis media) jsou prezentovány v následující tabulce (Tabulka 3).

Tabulka 3: Souhrn účinnosti 7valentního přípravku Prevenar[1]			
Test	**n**	**VE**[2]	**95% CI**
NCKP: IPD vyvolaná sérotypy obsaženými ve vakcíně[3]	30,258	97%	85, 100
NCKP: Klinická pneumonie s rtg nálezem	23,746	35%	4,56
NCKP: Akutní otitis media (AOM)[4] Epizody celkem Rekurentní AOM (3 epizody za 6 měsíců nebo 4 epizody za 1 rok) Rekurentní AOM (5 epizod za 6 měsíců nebo 6 epizod za 1 rok) Zavedení tympanostomických trubiček	23,746	 7% 9% 23% 20%	 4,10 3,15 7,36 2,35
FinOM: AOM Epizody celkem	1,662	 6%	 -4, 16
Všechny pneumokokové AOM		34%	21, 45
AOM vyvolané sérotypy obsaženými ve vakcíně		57%	44, 67
[1]Podle protokolu [2]Účinnost vakcíny [3]Říjen 1995 až 20. duben 1999 [4]Říjen 1995 až 30. duben 1998			

Účinnost přípravku Prevenar (7valentní)

Účinnost (přímý i nepřímý účinek) 7valentní vakcíny Prevenar proti pneumokokovým onemocněním byla hodnocena v základních imunizačních schématech kojenců třemi a dvěma dávkami vždy s následným přeočkováním (Tabulka 4). Po následujícím širokém používání přípravku Prevenar došlo ke konzistentnímu a podstatnému snížení incidence případů IPD.

Ve Velké Británii byla odhadovaná sérotypově specifická účinnost pro očkování 2 dávkami ve věku do 1 roku při použití screeningové metody 66 % (-29, 91 %) pro sérotyp 6B, a 100 % (25, 100 %) pro sérotyp 23F.

Tabulka 4. Souhrn účinností 7valentního přípravku Prevenar proti invazivním pneumokokovým onemocněním			
Země (rok zavedení)	**Doporučené schéma**	**Pokles nemocnosti (%)**	**95% CI**
Velká Británie (Anglie & Wales)[1] (2006)	2., 4., + 13. měsíc	Sérotypy obsažené ve vakcíně: Dvě dávky ve věku do 1 roku: 85%	49, 95%
USA (2000) Děti < 5[2] Osoby ≥ 65[3]	2., 4., 6., + 12.-15. měsíc	 Sérotypy obsažené ve vakcíně: 98% Všechny sérotypy: 77% Sérotypy obsažené ve vakcíně: 76% Všechny sérotypy: 38%	 97, 99% 73, 79% NA NA
Kanada (Quebec)[4] (2004)	2., 4., + 12. měsíc	Všechny sérotypy: 73% Sérotypy obsažené ve vakcíně: Série 2 dávek kojencům: 99% Úplné schéma:100%	NA 92, 100% 82, 100%
[1]Děti < 2 roky. Vypočítaná účinnost vakcíny k červnu 2008 (Broome metoda). [2]2005 údaje. [3]2004 údaje. [4]Děti < 5 let. Leden 2005 až prosinec 2007. Dosud není k dispozici účinnost pro úplné rutinní schéma očkování 2+1.			

Akutní otitis media

Od zavedení přípravku Prevenar do národního imunizačního programu ve schématu 3+1 byla také sledována jeho účinnost proti akutní otitis media (AOM) a pneumonii. V retrospektivním vyhodnocení

rozsáhlé databáze pojišťovny v USA u dětí do 2 let byly návštěvy kvůli AOM redukovány o 42,7% (95% CI, 42,4-43,1%), a preskripce na AOM o 41,9% v porovnání s hodnotami před uvedením na trh (2004 vs. 1997-99). V podobné analýze byly pro všechny případy pneumonie hospitalizace sníženy o 52,4% a ambulantní návštěvy o 41,1%. Pro specificky identifikované případy pneumokokové pneumonie u dětí do 2 let bylo pozorováno snížení hospitalizací o 57,6% a ambulantních návštěv o 46,9% v porovnání s hodnotami před uvedením na trh (2004 vs. 1997-99). Třebaže z observačních analýz tohoto typu nelze vyvodit přímou kauzální účinnost, tyto nálezy svědčí o tom, že přípravek Prevenar hraje důležitou roli při snižování zátěže slizničních onemocnění (AOM a pneumonie) v cílové populaci.

Studie účinnosti u dospělých ve věku 65 let a starších

Účinnost proti pneumokokové CAP a IPD vyvolané vakcinačními typy (VT) byla hodnocena v rozsáhlé randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) prováděné v Nizozemí. Jedna dávka očkování buď přípravkem Prevenar 13, nebo placebem byla podána 84 496 pacientům ve věku 65 let a starším, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1.

Do studie CAPiTA byli zařazeni dobrovolníci ve věku ≥ 65 let, jejichž demografické a zdravotní údaje se mohou lišit od údajů pacientů, pro které se požaduje očkování.

První epizoda pneumonie potvrzené rentgenovým vyšetřením hrudníku, která vyžadovala hospitalizaci, byla zjištěna přibližně u 2% této populace (n=1814 subjektů), z nichž v 329 případech šlo o potvrzenou pneumokokovou CAP a ve 182 případech šlo o VT pneumokokovou CAP v populaci léčené podle protokolu a upravené populaci přiřazené k léčbě (mITT).

Účinnost byla prokázána v primárních a sekundárních cílových parametrech u populace léčené podle protokolu (Tabulka 5).

Tabulka 5: Účinnost vakcíny (VE) v primárních a sekundárních cílových parametrech studie CAPiTA (populace léčená podle protokolu)

Cílový parametr účinnosti	Případy			VE (%) (95,2% CI)	p-hodnota
	Celkem	Skupina Prevenar 13	Skupina placeba		
Primární cílový parametr					
První epizoda potvrzené VT pneumokokové CAP	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
Sekundární cílové parametry					
První epizoda potvrzené NB/NI[1] pneumokokové CAP vakcínového typu	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
První epizoda VT IPD[2]	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

[1]NB/NI – nebakteriemická/neinvazivní
[2]VT IPD – invazivní pneumokokové onemocnění vakcínového typu

Protektivní účinnost proti první epizodě VT pneumokokové CAP, NB/NI VT pneumokokové CAP a VT IPD trvala po celou dobu 4leté studie.

Studie nebyla navržena k prokázání účinnosti v podskupinách a počet subjektů ve věku ≥ 85 let nebyl dostatečný k prokázání účinnosti v této věkové skupině.

K odhadu následujících výsledků u klinické CAP (definované ve studii CAPiTA a založené na klinických nálezech bez ohledu na radiologické infiltráty nebo etiologické potvrzení) v rámci

veřejného zdraví byla použita analýza *post hoc*: účinnost vakcíny (VE), snížení míry výskytu (IRR) a potřebný počet očkovaných (NNV) (Tabulka 6).

IRR, označované také jako výskyt onemocnění, kterému lze vakcínou předejít, je počet případů onemocnění, kterým lze vakcínou předejít, na 100 000 osoboroků pozorování.

V tabulce 6 parametr NNV kvantifikuje počet osob, které musí být naočkovány, aby se předešlo jednomu případu klinické CAP.

Tabulka 6: Účinnost vakcíny (VE) proti klinické CAP*

	Epizody		**Účinnost vakcíny[1] % (95% CI) (1stranná p-hodnota)**	**Výskyt na 100 000 osoboroků pozorování (PYO)**		**Snížení míry výskytu[2] (95% CI)**	**Potřebný počet očkovanýc h[3]**
	Prevenar 13	**Placebo**		**Prevenar 13**	**Placebo**		
Analýza všech epizod	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analýza první epizody	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Pacienti s nejméně 2 následujícími příznaky: kašel; hnisavé sputum, teplota > 38 °C nebo < 36,1 °C; pneumonie (nálezy při vyšetření poslechem); leukocytóza; hodnota C-reaktivního proteinu > 3násobek horního limitu normálu; hypoxemie s paricálním tlakem kyslíku < 60 mmHg při dýchání pokojového vzduchu.
[1] K výpočtu VE se použil Poissonův regresní model s náhodnými účinky.
[2] IRR se vypočítává na 100 000 osoboroků pozorování jako výskyt ve skupině s placebem minus výskyt ve skupině s vakcínou a byl matematicky roven VE × výskyt ve skupině s placebem.
[3] Na základě 5letého trvání ochrany. NNV nepředstavuje četnost, nýbrž počet případů, kterým se podařilo předejít po naočkování uvedeného počtu osob. NNV v sobě také zahrnuje délku hodnocení nebo dobu trvání ochrany a vypočítává se jako 1 děleno výsledkem IRR a dobou trvání ochrany (nebo délkou hodnocení) (= 1 / (IRR × délka trvání).

Studie imunogenicity u dospělých ≥18 let a starších pacientů

U dospělých nebyl definován protektivní práh koncentrace specifických IgG protilátek vázajících sérotypově specifické polysacharidy pneumokoku. Ve všech stěžejních klinických studiích bylo jako náhradní kritérium ke zhodnocení potenciální účinnosti proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění a proti pneumonii použita sérotypově specifická opsonofagocytární assay (OPA). Byly vypočítány střední geometrické titry OPA (GMT) měřené 1 měsíc po očkování. Titry OPA jsou vyjádřeny jako reciproční hodnota nejvyššího ředění séra, které snižuje přežití pneumokoků nejméně o 50%.

Stěžejní klinické studie přípravku Prevenar 13 byly navrženy tak, aby prokázaly, že funkční protilátková odpověď OPA pro 13 sérotypů je rovnocenná a pro některé sérotypy lepší ve srovnání s registrovanou 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou u 12 společných sérotypů [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] jeden měsíc po aplikaci vakcíny. Odpověď na sérotyp 6A, který je unikátní pro Prevenar 13, byla zhodnocena prokázáním 4násobného zvýšení specifických titrů OPA ve srovnání s hodnotami před očkováním.

Pět klinických studií, které hodnotily imunogenicitu přípravku Prevenar 13 u různých věkových skupin v rozmezí od 18-95 let, bylo provedeno v Evropě a v USA. Klinické studie přípravku Prevenar 13 poskytují údaje o imunogenicitě u dospělých ve věku 18 let a starších, včetně dospělých ve věku 65 let a starších, kteří byli dříve očkováni jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, a to 5 let před zařazením do studie. Každá klinická studie zahrnovala zdravé dospělé a imunokompetentní dospělé se stabilním základním onemocněním, o kterém bylo známo, že je predispozicí k pneumokokovým infekcím (tj. chronická kardiovaskulární onemocnění, chronické plicní onemocnění, včetně astmatu, renální onemocnění a diabetes mellitus, chronické onemocnění

jater, včetně alkoholického onemocnění jater) a dospělí s rizikovými faktory, jako jsou kouření a nadměrné užívání alkoholu.

Imunogenicita a bezpečnost přípravku Prevenar 13 byla prokázána u dospělých ve věku 18 let a starších včetně těch, kteří byli dříve očkováni pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Dospělí, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou

V přímé (head-to head) srovnávací klinické studii provedené u dospělých ve věku 60-64 let byla subjektům aplikována jedna dávka buď přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Ve stejné studii byla jiné skupině dospělých ve věku 50-59 let a v další skupině dospělých ve věku 18-49 let aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Tabulka 7 porovnává OPA GMT 1 měsíc po aplikaci osobám ve věku 60-64 let, kterým byla podána jedna dávka přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína a osobám ve věku 50-59 let, kterým byla podána jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Tabulka 7: OPA GMT u dospělých ve věku 60-64 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPSV23) a u dospělých ve věku 50-59 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13[a,b,c]

	Prevenar 13	**Prevenar 13**	**PPSV23**	**Prevenar 13 50-59 let versus 60-64 let**		**Prevenar 13 versus PPSV23, 60-64 let**	
	50-59 let n=350-384	**60-64 let n=359-404**	**60-64 let n=367-402**				
Sérotyp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A[†]	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

[a]Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5[a].
[b] Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.
[c] Pro sérotyp 6A, který je unikátní pro přípravek Prevenar 13, statisticky signifikantně vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 2.

U dospělých ve věku 60-64 let byly OPA GMT přípravku Prevenar 13 rovnocenné s OPA GMT stanovenými pro 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu pro 12 sérotypů společných pro obě vakcíny. Pro 9 sérotypů byly titry OPA statisticky signifikantně vyšší u osob očkovaných přípravkem Prevenar 13.

U dospělých ve věku 50-59 let byly OPA GMT pro všech 13 sérotypů rovnocenné k odpovědi na přípravek Prevenar 13 u dospělých ve věku 60-64 let. Pro 9 sérotypů dospělí ve skupině 50-59 let vykazovali statisticky signifikantně vyšší odpovědi než dospělí ve věku 60-64 let.
U všech dospělých ≥ 50 let, kterým byla aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13, byly titry OPA u sérotypu 6A signifikantně vyšší než u dospělých ≥ 60 let, kterým byla aplikována jedna dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty:

	Výchozí hodnoty OPA GMT	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ve věku 50-59 let, kteří nebyli dříve očkování 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 45	20 až 1234
Dospělí ve věku 60-64 let, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 37	19 až 733

Tabulka 8 ukazuje OPA GMT 1 měsíc po jedné dávce přípravku Prevenar 13 u dospělých ve věku 18-49 let v porovnání s dospělými ve věku 60-64 let.

Tabulka 8: OPA GMT u dospělých ve věku 18-49 let a 60-64 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13[a,b]

	18-49 let n=836-866	**60-64 let n=359-404**	**18-49 let versus 60-64 let**	
Sérotyp	GMT[b]	GMT[b]	GMR	(95% CI[c])
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

[a] Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5.
[b] Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.
Intervaly spolehlivosti (CI) pro poměr jsou zpětné transformace intervalu spolehlivosti na základě Studentova t-rozdělení pro rozdíl průměrů logaritmických hodnot.

U dospělých ve věku 18-49 let byly OPA GMT pro všech 13 sérotypů rovnocenné k odpovědi na přípravek Prevenar 13 u dospělých ve věku 60-64 let.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty.

	Výchozí hodnoty OPA GMT	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ve věku 18-49 let, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 186	23 až 2948

Dospělí, kteří byli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou

Imunitní odpovědi přípravku Prevenar 13 a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny byly porovnány v přímé srovnávací klinické studii u dospělých ve věku ≥ 70 let, kterým byla aplikována jedna dávka pneumokokové polysacharidové vakcíny nejméně 5 let před očkováním v rámci studie.

Tabulka 9 porovnává OPA GMT 1 měsíc po aplikaci dávky u dospělých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou ve věku ≥ 70 let, kterým byla podána jedna dávka buď přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína.

Tabulka 9- OPA GMT u dospělých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou ve věku ≥ 70, kterým byl aplikován buď přípravek Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína *(*PPSV23)[a,b,c]

	Prevenar 13 n=400-426	**PPSV23 n=395-445**	**Prevenar 13 OPA GMT versus PPSV23**	
Sérotyp	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A[†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

[a]Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5[a].
[b] Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.
[c] Pro sérotyp 6A, který je unikátní pro přípravek Prevenar 13, statisticky signifikantně vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 2.

U dospělých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně 5 let před klinickou studií, byly OPA GMT přípravku Prevenar 13 rovnocenné k odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu pro celkem 12 sérotypů. V této studii byly navíc prokázány statisticky signifikantně vyšší OPA GMT pro celkem 10 z 12 sérotypů. Imunitní odpovědi na sérotyp 6A byly statisticky signifikantně vyšší po očkování přípravkem Prevenar 13 než po očkování 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 u dospělých ve věku 70 let a starších, kteří byli očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně 5 let před vstupem do studie, se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty:

	Hodnoty OPA GMT při vstupu	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ≥ 70 let očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně před 5 lety	9 až 122	18 až 381

Imunitní odpovědi u speciálních populací

U jedinců s následujícími zdravotními stavy je zvýšené riziko pneumokokového onemocnění. Klinický význam hladin protilátek vyvolaných přípravkem Prevenar 13 u těchto zvláštních populací není znám.

Srpkovitá anémie

Ve Francii, Itálii, Velké Británii, Spojených státech amerických, Libanonu, Egyptě a Saúdské Arábii byla provedena otevřená jednoramenná studie se dvěma dávkami přípravku Prevenar 13 podávanými s odstupem 6 měsíců 158 dětem a dospívajícím ve věku ≥ 6 až < 18 let se srpkovitou anémií, dříve očkovaným jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Po prvním očkování vyvolal přípravek Prevenar 13 hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT, které byly statisticky významně vyšší než hladiny před očkováním. Po druhé dávce byly imunitní reakce srovnatelné s reakcemi po první dávce. Rok po druhé dávce byly hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT vyšší než hladiny před první dávkou přípravku Prevenar 13, mimo IgG GMC sérotypů 3 a 5, které byly číselně podobné.

Další data týkající se imunogenicity přípravku Prevenar (7valentního): děti se srpkovitou anémií

Imunogenicita přípravku Prevenar byla zkoumána v otevřené multicentrické studii u 49 dětí se srpkovitou anémií. Děti byly očkovány přípravkem Prevenar (tři dávky s odstupem jednoho měsíce od věku 2 měsíců), 46 dětem byla podána také 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína ve věku 15 až 18 měsíců. Po základním očkování mělo 95,6 % pacientů protilátky na úrovni nejméně 0,35 µg/ml u všech sedmi sérotypů obsažených v přípravku Prevenar. Po očkování polysacharidovou vakcínou byl pozorován významný vzestup koncentrace protilátek proti těmto sedmi sérotypům, což naznačuje dobře vytvořenou imunologickou paměť.

Infekce HIV

Děti a dospělí, kteří nebyli dříve očkováni pneumokokovou vakcínou

Děti a dospělí s HIV infekcí s ≥ 200 buňkami CD4 v mikrolitru krve (průměr 717,0 buněk v mikrolitru), s virovou náloží < 50 000 kopií viru v mililitru krve (průměr 2090,0 kopií v mililitru), bez aktivní nemoci související s onemocněním AIDS, kteří nebyli dříve očkováni pneumokokovou vakcínou, dostali 3 dávky přípravku Prevenar 13. Podle obecného doporučení byla následně podána jednorázová dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny. Vakcíny byly podávány v měsíčních intervalech. Jeden měsíc po každé dávce vakcíny byly zhodnoceny imunitní odpovědi u 259-270 subjektů. Po první dávce vyvolal přípravek Prevenar 13 hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT, které byly statisticky významně vyšší než hladiny před očkováním. Po druhé a třetí dávce přípravku Prevenar 13 byly imunitní odpovědi podobné nebo vyšší v porovnání s reakcemi po první dávce.

Dospělí, kteří byli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou

Imunitní reakce byly hodnoceny u 259 dospělých s HIV infekcí starších 18 let s ≥ 200 buňkami CD4 v mikrolitru krve (průměr 609,1 buněk v mikrolitru), s virovou náloží < 50 000 kopií viru v mililitru krve (průměr 330,6 kopií v mililitru), bez aktivní nemoci související s onemocněním AIDS) dříve očkovaných 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou aplikovanou nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Pacientům byly podány tři dávky přípravku Prevenar 13 – při zařazení do studie a poté 6 a 12 měsíců po první dávce přípravku Prevenar 13. Jeden měsíc po každé dávce přípravku Prevenar 13 byly zhodnoceny imunitní odpovědi u 231-255 subjektů. Po první dávce vyvolal přípravek Prevenar 13 hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT, které byly statisticky významně vyšší než hladiny před očkováním. Po druhé a třetí dávce přípravku Prevenar 13 byly imunitní reakce srovnatelné nebo vyšší v porovnání s reakcemi po první dávce. 162 subjektů ve studii bylo dříve očkováno jednou dávkou 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, 143 subjektů 2 dávkami a 26 subjektů vice než 2dávkami 23valentní polysacharidové vakcíny. U pacientů, kterým byly podány dvě nebo více předchozích dávek 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, se projevila podobná imunitní reakce jako u pacientů, kterým byla podána jediná předchozí dávka.

Transplantace hematopoetických kmenových buněk

Dospělí a děti po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) ve věku od 2 let s úplnou hematologickou remisí základního onemocnění nebo s velmi dobrou částečnou remisí v případě lymfomu a myelomu dostali tři dávky přípravku Prevenar 13 s intervalem alespoň jeden měsíc mezi dávkami. První dávka byla podána ve třetím až šestém měsíci po HSCT. Čtvrtá (posilující) dávka přípravku Prevenar 13 byla podána 6 měsíců po třetí dávce. Podle obecného doporučení byla jednorázová dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny podána 1 měsíc po čtvrté dávce přípravku Prevenar 13. Jeden měsíc po každé dávce vakcíny byly zhodnoceny imunitní odpovědi měřené pomocí IgG GMC u 168-211 subjektů. Prevenar 13 vyvolal zvýšené hladiny protilátek po každé dávce přípravku Prevenar 13. Imunitní odpovědi po čtvrté dávce přípravku Prevenar 13 se významně zvýšily u všech sérotypů ve srovnání se stavem po třetí dávce. Titry funkčních protilátek (titry OPA) nebyly v této studii měřeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jedné dávce a po opakovaném podávání, místní snášenlivosti a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina jantarová
Polysorbát 80
Voda pro injekci

Pomocné látky, viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek Prevenar 13 použit nebo zlikvidován. Tyto údaje slouží jako návod pro zdravotnické pracovníky v případě dočasných teplotních odchylek.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (bezlatexová chlorobutylová pryž) a ochranným krytem hrotu (bezlatexová izoprenová bromobutylová pryž).

Velikost balení: 1, 10 a 50, s injekční jehlou nebo bez ní.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Při uchovávání je možno pozorovat bílou usazeninu a čirý supernatant. Nejedná se o známku zhoršení kvality.

Vakcína má být před podáním dobře protřepána až do vzniku bílé homogenní suspenze před vytlačením vzduchu u injekční stříkačky a má být vizuálně zkontrolována na přítomnost cizích částic a/nebo změnu fyzikálního vzhledu. Nepodávejte vakcínu, pokud obsah vypadá jinak.

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prevenar 13 injekční suspenze v jednodávkové injekční lahvičce
Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 1[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 3[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 4[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 5[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 6A[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 6B[1]	4,4 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 7F[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 9V[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 14[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 18C[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 19A[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 19F[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 23F[1]	2,2 µg

[1]Konjugován s nosným proteinem CRM_{197}, adsorbován na fosforečnan hlinitý.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně 32 µg nosného proteinu CRM_{197} a 0,125 mg hliníku.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné dávce 0,5 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.
Vakcína je bílá homogenní suspenze v jednodávkové injekční lahvičce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let.

Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ≥18 let a starších pacientů.

Pro informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým sérotypům viz body 4.4 a 5.1.

O použití přípravku Prevenar 13 se má rozhodnout na podkladě oficiálních doporučení, která berou v úvahu riziko invazivního onemocnění a pneumonie v různých věkových skupinách, další komorbidity, jakož i epidemiologickou rozmanitost sérotypů v různých zeměpisných oblastech.

4.2 Dávkování a způsob podání

Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních.

Dávkování

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13.

Kojenci ve věku 6 týdnů – 6 měsíců:

Základní očkování třemi dávkami

Doporučenou imunizační sérii tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkování u kojenců tvoří tři dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami, a s první dávkou podanou obvykle ve věku 2 měsíců. První dávka může být podána nejdříve ve věku 6 týdnů. Čtvrtou (posilující) dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců.

Základní očkování dvěma dávkami

Alternativně, je-li přípravek Prevenar 13 podáván jako část rutinního očkovacího kalendáře u kojenců, může být podána série tvořená třemi dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí (posilující) dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců (viz bod 5.1).

Předčasně narozené děti (< 37 týdnů těhotenství)

U předčasně narozených dětí se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek po 0,5 ml. Základní očkování u kojenců tvoří 3 dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami, a s první dávkou podanou ve věku 2 měsíců. První dávka může být podána nejdříve ve věku 6 týdnů. Čtvrtou (posilující) dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců

Kojenci ve věku 7 – 11 měsíců

Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života.

Děti ve věku 12 – 23 měsíců

Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami (viz bod 5.1).

Děti a dospívající ve věku 2 – 17 let

Jedna samostatná dávka 0,5 ml.

Očkovací schéma pro přípravek Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkovaných přípravkem Prevenar (7valentní) (*Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F)

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 7 stejných sérotypů a stejný nosný protein CRM_{197} jako přípravek Prevenar.

Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování.

Malé děti (ve věku 12 - 59 měsíců) očkované přípravkem Prevenar (7valentní) v kompletním schématu

Malé děti, které byly kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní), by měly dostat jednu dávku po 0,5 ml přípravku Prevenar 13, pro navození imunitní odpovědi vůči 6 dalším sérotypům. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní) (viz bod 5.1).

Děti a dospívající ve věku 5 – 17 let

Děti ve věku od 5 do 17 let mohou dostat jednu dávku přípravku Prevenar 13, pokud byly dříve očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní) (viz bod 5.1).

Dospělí ≥ 18 let a starší pacienti

Jedna samostatná dávka.

Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena.

Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použití 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, přípravek Prevenar 13 by měl být podán jako první (viz body 4.5 a 5.1).

Speciální populace

Jedincům s chorobami predisponujícími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13 (viz bod 5.1).

U jedinců po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek přípravku Prevenar 13 po 0,5 ml. Základní očkování tvoří tři dávky, s první dávkou podanou 3 až 6 měsíců po HSCT a s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Čtvrtou (posilující) dávku se doporučuje podat 6 měsíců po třetí dávce (viz bod 5.1).

Způsob podání

Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u dětí a dospělých.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na difterický toxoid.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně.

Podobně jako u všech injekčních vakcín má být vždy k dispozici dohled lékaře a má být připravena náležitá lékařská péče pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny.

Tato vakcína nesmí být podána jako intramuskulární injekce jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli jinou poruchou koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ale může být podána subkutánně v případě, že potenciální přínos jasně převáží nad rizikem podání (viz bod 5.1).

Přípravek Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae,* které vakcína obsahuje, a nechrání proti jiným mikroorganizmům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani přípravek Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. Nejnovější epidemiologické informace pro Vaši zemi Vám poskytne příslušná národní organizace.

Jedinci se sníženou imunitní odpovědí, ať už způsobenou imunosupresivní léčbou, genetickým defektem, infekcí virem HIV (virus lidské imunodeficience) nebo jinými příčinami, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci.

Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě jsou dostupné u omezeného počtu jedinců se srpkovitou anémií, HIV infekcí nebo po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (viz bod 5.1). Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě přípravku Prevenar 13 nejsou dostupné u jiných skupin jedinců se specifickými imunodeficity (např. malignity nebo nefrotický syndrom) a očkování by mělo být zváženo u každého jednotlivce.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80 (viz bod 2). Polysorbát 80 může způsobit hypersenzitivní reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

V klinických studiích vyvolával přípravek Prevenar 13 imunitní odpověď na všech 13 sérotypů obsažených v této vakcíně. Imunitní odpověď u sérotypu 3 se po přeočkování kojenců nezvyšovala úměrně nad hladinu dosaženou po základním očkování. Klinický význam tohoto zjištění týkající se indukce imunní paměti na sérotyp 3 není znám (viz bod 5.1).

Podíl odpovídajících pacientů s funkčními protilátkami (OPA titry ≥ 1:8) u sérotypů 1, 3 a 5 byl vysoký. Střední geometrické titry OPA však byly nižší, než byly tyto u všech zbývajících přidaných sérotypů vakcíny; klinický význam tohoto pozorování pro účinnost ochrany však není znám (viz bod 5.1).

Omezené údaje prokázaly, že přípravek Prevenar 7valentní (tři dávky základního očkování) vyvolává přijatelnou imunologickou odpověď u kojenců se srpkovitou anemií s podobným bezpečnostním profilem, jaký byl pozorován u ne vysoce rizikových skupin (viz bod 5.1).

Děti mladší než 2 roky mají dostat očkovací sérii přípravku Prevenar 13 odpovídající jejich aktuálnímu věku (viz bod 4.2). Použití konjugované pneumokokové vakcíny nenahrazuje podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny u dětí ≥ 2 roky věku za podmínek (jako srpkovitá anemie, asplenie, infekce HIV, chronické onemocnění nebo imunokompromitované osoby), které je řadí do vyššího rizika vůči invazivním onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae.* Kdykoli je doporučeno očkování rizikových dětí ve věku ≥ 24 měsíců, již v rámci základního očkování

imunizovaných přípravkem Prevenar 13 měly by dostat 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. Interval mezi podáním 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny (Prevenar 13) a podáním 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny by neměl být kratší než 8 týdnů. Nejsou dostupné údaje o tom, zda podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny primárně neimunizovaným dětem nebo dětem primárně imunizovaným přípravkem Prevenar 13 by mohlo vést ke snížené odpovědi na následné dávky přípravku Prevenar 13.

Při podávání dávek základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v ≤ 28 týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost, je nutné vzít v úvahu možné riziko apnoe a zvážit potřebu monitorování dýchání po dobu 48-72 hodin. Protože prospěch očkování je u této skupiny kojenců vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Pro sérotypy obsažené v očkovací látce se očekává nižší ochrana proti otitis media než proti invazivním onemocněním. Protože je otitis media vyvolávána množstvím jiných mikroorganismů než jen pneumokokovými sérotypy přítomnými ve vakcíně, očekává se nízká ochrana proti všem zánětům středouší (viz bod 5.1).

Je-li přípravek Prevenar 13 podáván současně s přípravkem Infanrix hexa (DTPa HBV-IPV/Hib), míra febrilních reakcí je podobná jako při současném podání přípravku Prevenar (7valentní) a přípravku Infanrix hexa (viz bod 4.8). V případě současného podání přípravku Prevenar 13 a přípravku Infanrix hexa (viz bod 4.8) byla pozorována zvýšená četnost hlášení křečí (s horečkou nebo bez ní) a hypotonicko-hyporesponzivních epizod (HHE).

Antipyretická terapie by měla být zahájena v souladu s lokálními terapeutickými doporučeními u dětí, které mají záchvatovitá onemocnění nebo febrilní křeče v anamnéze, a u všech dětí, které dostávají přípravek Prevenar 13 současně s vakcínami obsahujícími celobuněčnou složku pertuse.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Přípravek Prevenar 13 může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčnou vakcínou proti pertusi, vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B (viz bod 4.4 informace o současném podání s přípravkem Infanrix hexa), proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínou proti rotavirům.

Přípravek Prevenar 13 může být také mezi 12 – 23 měsíci podán současně s konjugovanou (na tetanický toxoid) polysacharidovou vakcínou proti meningokokům skupin A, C, W a Y, a to dětem, které byly adekvátně primárně očkovány přípravkem Prevenar 13 (v souladu s místními doporučeními).

Údaje z klinické studie po uvedení přípravku na trh hodnotící vliv profylaktického použití antipyretik (ibuprofen a paracetamol) na imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 naznačují, že podání paracetamolu současně nebo během stejného dne může snížit imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 po základním očkování kojenců. Odpovědi na posilující dávku podanou ve 12 měsících nebyly ovlivněny. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Děti a dospívající ve věku 6 – 17 let

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami.

Dospělí ve věku 18 – 49 let

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami.

Dospělí ve věku 50 let a starší

Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV).

Ve dvou klinických studiích provedených u dospělých ve věku 50-59 let a 65 let a starších bylo prokázáno, že přípravek Prevenar 13 může být podán současně s trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV). Odpověď na všechny tři antigeny TIV byla srovnatelná v případě, že TIV byla podána samostatně nebo současně s přípravkem Prevenar 13.

Pokud byl přípravek Prevenar 13 podán současně s TIV, imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 byla nižší ve srovnání s podáním přípravku Prevenar 13 samostatně; nebyl zjištěn žádný dlouhodobý vliv na hladiny cirkulujících protilátek.

Ve třetí klinické studii provedené u dospělých ve věku 50-93 let bylo prokázáno, že přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní kvadrivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (QIV). Imunitní odpověď na všechny čtyři kmeny QIV se při současném podání QIV a přípravku Prevenar 13 v porovnání se samostatným podáním QIV nesnížila.

Imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 se při současném podávání přípravku Prevenar 13 a QIV v porovnání se samostatným podáním přípravku Prevenar 13 nesnížila. Podobně jako u současného podávání s trivalentními vakcínami byla imunitní odpověď na určité sérotypy pneumokoků nižší, pokud byly obě vakcíny podány současně.

Současné použití spolu s dalšími vakcínami nebylo hodnoceno.

Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa očkování.

Současné podání přípravku Prevenar 13 a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny nebylo hodnoceno. V klinických studiích, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán 1 rok po 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíně, byla imunitní odpověď nižší pro všechny sérotypy ve srovnání s přípravkem Prevenar 13 podaným subjektům, které nebyly dříve imunizovány 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou. Klinický význam tohoto jevu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují údaje o použití pneumokokové 13valentní konjugované vakcíny u těhotných žen. Přípravek Prevenar 13 by proto neměl být podáván během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je pneumokoková 13valentní konjugovaná vakcína vylučována do mateřského mléka.

Fertilita

Studie na zvířatech nesvědčí pro přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Prevenar 13 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ však mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Analýza hlášení četností nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh naznačuje potenciální zvýšené riziko křečí, s horečkou nebo bez ní, a HHE při porovnání skupin, které uváděly podávání přípravku Prevenar 13 s přípravkem Infanrix hexa, se skupinami, které uváděly podávání přípravku Prevenar 13 samostatně.

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou pro všechny věkové skupiny uvedeny v této části dle orgánových systémů a jsou seřazené sestupně dle četnosti výskytu a závažnosti. Četnost je definována následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (≤ 1/10000), četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena v kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo podáno 14 267 dávek 4 429 zdravým kojencům ve věku od 6 týdnů při prvním očkování a ve věku 11 – 16 měsíců v době přeočkování. Ve všech studiích s kojenci byl přípravek Prevenar 13 podáván souběžně s běžným dětským očkováním (viz bod 4.5).

Byla stanovena také bezpečnost u 354 předtím neočkovaných dětí (věk 7 měsíců až 5 let).

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost.

V klinické studii u dětí očkovaných ve věku 2, 3 a 4 měsíců byla ve vyšší míře hlášena horečka ≥ 38°C u kojenců, kteří byli očkováni přípravkem Prevenar (7valentní) souběžně s přípravkem Infanrix hexa (28,3 % až 42,3 %) oproti kojencům, kterým byl podán přípravek Infanrix hexa samostatně (15,6 % až 23,1%). Po podání posilující dávky kojencům ve věku 12 až 15 měsíců byla horečka ≥ 38°C hlášena u 50 % kojenců, kteří byli očkováni přípravkem Prevenar (7valentní) a přípravkem Infanrix hexa ve stejnou dobu v porovnání s 33,6 % u kojenců, kterým byl podán Infanrix hexa samostatně. Tyto reakce byly většinou mírné (méně nebo rovno 39 °C) a přechodné.

V průběhu základního očkování přípravkem Prevenar 13 byla pozorována zesílená reakce v místě očkování u dětí starších 12 měsíců v porovnání s mírou reakce pozorované u kojenců.

Nežádoucí účinky z klinických studií

V klinických studiích byl bezpečnostní profil přípravku Prevenar 13 podobný přípravku Prevenar. Následující četnosti výskytu vycházejí z nežádoucích účinků vyhodnocených u přípravku Prevenar 13 v klinických studiích:

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: Reakce přecitlivělosti včetně otoku tváře, dyspnoe, bronchospasmus

Poruchy nervového systému:

Méně časté: Křeče (včetně febrilních křečí)
Vzácné: Hypotonicko-hyporesponzivní epizoda

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Nechutenství
Časté: Zvracení, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: Vyrážka
Méně časté: Kopřivka nebo vyrážka podobná kopřivce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: Pyrexie, podrážděnost, erytém v místě očkování, indurace/otok nebo bolest/citlivost; somnolence; neklidný spánek
Erytém nebo indurace/otok 2,5 cm – 7,0 cm v místě očkování (po přeočkování a u starších dětí [od 2 do 5 let])
Časté: Pyrexie > 39°C; omezení pohyblivosti v místě očkování (v důsledku bolesti); erytém nebo indurace/otok 2,5 cm – 7,0 cm v místě očkování (po očkování kojenců)
Méně časté: Erytém v místě očkování, indurace/otok > 7,0 cm; pláč

Dodatečná informace pro zvláštní populace:

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (≤ 28. týden těhotenství) (viz bod 4.4).

Děti a dospívající ve věku 6 – 17 let

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena u 592 dětí (294 dětí ve věku 5 – 10 let dříve očkovaných alespoň jednou dávkou přípravku Prevenar a u 298 dětí ve věku 10 – 17 let, které nebyly pneumokokovou vakcínou dosud očkovány).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí a dospívajících ve věku 6 – 17 let byly:

Poruchy nervového systému:

Časté: Bolesti hlavy

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Nechutenství
Časté: Zvracení, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: Vyrážka; kopřivka nebo vyrážka podobná kopřivce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: Podrážděnost; erytém v místě očkování; indurace/otok nebo bolest/citlivost; somnolence; neklidný spánek; citlivost v místě očkování (včetně omezení pohyblivosti);
Časté: Pyrexie

Ostatní nežádoucí účinky dříve pozorované u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let mohou být aplikovatelné na tuto věkovou skupinu, ale nebyly v této studii pozorované pravděpodobně kvůli malému počtu subjektů.

Další informace pro speciální populace

Děti a dospívající se srpkovitou anémií, infekcí HIV nebo po transplantaci hematopoetických kmenových buněk mají podobnou četnost výskytu nežádoucích účinků s výjimkou bolestí hlavy, zvracení, průjmu, horečky (pyrexie), únavy, artralgie (bolest kloubů) a myalgie (bolest svalů), které byly velmi časté.

Dospělí ≥18 let a starší pacienti

Bezpečnost byla hodnocena v 7 klinických studiích zahrnujících 91 593 dospělých ve věku od 18 do 101 let. Přípravek Prevenar 13 byl podán 48 806 dospělým; 2616 (5,4 %) ve věku 50 až 64 let a 45 291 (92,8 %) ve věku 65 let a starších. Jedna ze 7 studií zahrnovala skupinu dospělých (n=899) ve věku od 18 do 49 let, kterým byl podán přípravek Prevenar 13 a kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou. Z osob, kterým byl přípravek Prevenar 13 podán, bylo 1916 dospělých nejméně 3 roky před očkováním v rámci studie očkováno 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou a 46 890 nebylo 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou očkováno.

S vyšším věkem byla pozorována nižší četnost nežádoucích účinků; u dospělých starších 65 let věku (bez ohledu na stav předchozího pneumokokového očkování) bylo pozorováno méně nežádoucích účinků než u mladších dospělých; nežádoucí účinky byly obecně častější u mladších dospělých ve věku od 18 do 29 let.

Celkově byly kategorie četností pro všechny věkové skupiny podobné s výjimkou zvracení, které bylo velmi časté (≥ 1/10) u dospělých ve věku od 18 do 49 let a časté (≥ 1/100 až < 1/10) u všech ostatních věkových skupin; pyrexie byla velmi častá u dospělých ve věku od 18 do 29 let a častá u všech ostatních věkových skupin. Silná bolest/citlivost v místě očkování a výrazné omezení pohyblivosti paže bylo velmi časté u dospělých ve věku od 18 do 39 let a časté u všech ostatních věkových skupin.

Nežádoucí účinky v klinických studiích

Místní reakce a systémové účinky byly shromažďovány v 6 studiích po každém očkování denně po dobu 14 dní a ve zbývající studii po dobu 7 dní. Následující četnosti výskytu jsou založeny na nežádoucích reakcích zhodnocených v klinických studiích s přípravkem Prevenar 13 u dospělých:

Poruchy metabolismu a výživy:

Velmi časté:	Snížení chuti k jídlu

Poruchy nervového systému:

Velmi časté:	Bolesti hlavy

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté:	Průjem, zvracení (u dospělých ve věku 18 až 49 let)
Časté:	Zvracení (u dospělých ve věku 50 let a starších)
Méně časté:	Nevolnost

Poruchy imunitního systému:

Méně časté:	Hypersenzitivní reakce včetně otoku tváře, dušnosti a bronchospasmu

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi časté:	Vyrážka

Celkové poruchy a reakce v místě podání:

Velmi časté**:**	Zimnice; únava; zarudnutí v místě očkování; indurace/otok v místě očkování; bolest/přecitlivělost místa očkování (silná bolest/citlivost v místě očkování byla velmi častá u dospělých ve věku od 18 do 39 let); omezená pohyblivost paže (výrazné omezení pohyblivosti paže bylo velmi časté u dospělých ve věku od 18 do 39 let)
Časté:	Pyrexie (pyrexie byla velmi častá u dospělých ve věku od 18 do 29 let)
Méně časté:	Lymfadenopatie lokalizovaná v místě očkování

Poruchy muskuloskeletální a pojivové tkáně:

Velmi časté:	Arthralgie, myalgie

Celkově nebyly pozorovány rozdíly v četnostech výskytu nežádoucích účinků, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán dospělým dříve očkovaným pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Další informace pro speciální populace

Dospělí s HIV infekcí mají podobnou četnost výskytu nežádoucích účinků. Výjimkou jsou pyrexie a zvracení, které se vyskytovaly velmi často, a nauzea, jejíž výskyt byl častý.

Dospělí po transplantaci hematopoetických kmenových buněk mají podobnou četnost výskytu nežádoucích účinků. Výjimkou jsou pyrexie a zvracení, které se vyskytovaly velmi často.

Vyšší četnost některých pozorovaných systémových reakcí byla pozorována, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán současně s trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV) ve srovnání s TIV podanou samostatně (bolest hlavy, zimnice, vyrážka, snížení chuti k jídlu, artralgie a myalgie) nebo přípravek Prevenar 13 podaný samostatně (bolest hlavy, únava, zimnice, snížení chuti k jídlu a artralgie).

Nežádoucí účinky po uvedení vakcíny Prevenar 13 na trh

Je třeba vzít v úvahu následující nežádoucí účinky přípravku Prevenar 13. Frekvence nemohly být stanoveny, protože tyto účinky byly odvozeny ze spontánních hlášení, a proto jsou považovány za neznámé.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Lymfadenopatie (lokalizovaná v oblasti aplikace očkování)

Poruchy imunitního systému:

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně šoku; angioedém

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Erythema multiforme

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Kopřivka v místě očkování; dermatitida v místě očkování; pruritus v místě očkování; zrudnutí

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v jednodávkové injekční lahvičce. Avšak u kojenců a dětí byly hlášeny případy předávkování přípravkem Prevenar 13, kdy po předchozí dávce byla následující dávka podána v kratším intervalu, než se doporučuje. Obecně byly nežádoucí účinky pozorované po předávkování stejné jako ty, které byly hlášeny po aplikaci jednotlivých dávek přípravku Prevenar 13 podle doporučeného pediatrického schématu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, pneumokokové vakcíny, ATC kód: J07AL02.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 7 pneumokokových kapsulárních polysacharidů obsažených v přípravku Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), plus 6 dodatečných polysacharidů (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), všechny konjugovány s nosným proteinem CRM_{197}.

Rozsah onemocnění

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Podle pozorování sérotypů v Evropě provedených před uvedením přípravku Prevenar na trh se očekává, že přípravek Prevenar 13 pokryje 73-100% (v závislosti na krajině) sérotypů vyvolávajících invazivní pneumokoková onemocnění (IPD) u dětí ve věku do 5 let. V této věkové skupině zodpovídají sérotypy 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A za 15,6% až 59,7% invazivních onemocnění v závislosti na krajině, délce sledovaného období a používání přípravku Prevenar.

Akutní otitis media (AOM) je běžné dětské onemocnění různé etiologie. Bakterie mohou způsobit 60-70% klinických případů AOM. *Streptococcus pneumoniae* je jedním z nejčastějších původců bakteriální AOM na celém světě.

Přípravek Prevenar 13 pokrývá přes 90% sérotypů vyvolávajících IPD rezistentní na antibiotika.

Děti a dospívající ve věku 6 - 17 let

U dětí a dospívajících ve věku 6 – 17 let je incidence pneumokokového onemocnění nízká, avšak je zde zvýšené riziko morbidity a mortality u pacientů s přidruženými onemocněními.

Dospělí ≥ 18 let a starších pacientů

Pneumonie je nejčastějším klinickým projevem pneumokokového onemocnění u dospělých.

Hlášená incidence komunitní pneumonie (CAP) a IPD v Evropě se v různých zemích liší, zvyšuje se s věkem od 50 let a je nejvyšší u osob ve věku ≥ 65 let. *Streptococcus pneumoniae* je nejčastějším původcem CAP a předpokládá se, že je zodpovědný přibližně za 30 % všech případů CAP, které vyžadující hospitalizaci u dospělých v rozvinutých zemích.

Bakteriemická pneumonie (přibližně 80 % IPD u dospělých), bakteriémie bez ložiska a meningitida jsou nejčastějšími projevy IPD u dospělých. Podle údajů ze sledování, po zavedení přípravku Prevenar, ale před zavedením přípravku Prevenar 13 v rámci dětského očkovacího programu, mohou být pneumokokové sérotypy obsažené v přípravku Prevenar 13 zodpovědné za nejméně 50 až 76 % (v závislosti na zemi) IPD u dospělých.

Riziko CAP a IPD u dospělých se dále zvyšuje s chronickými přidruženými onemocněními, zejména s anatomickou nebo funkční asplenií, diabetes mellitus, astmatem, chronickým onemocněním kardiovaskulárního systému, plic, ledvin nebo jater a je nejvyšší u pacientů se sníženou imunitou, jako jsou pacienti s maligními hematologickými nemocemi nebo HIV infekcí.

Klinické studie imunogenicity přípravku Prevenar 13 u kojenců, dětí a dospívajících

Protektivní účinnost přípravku Prevenar 13 proti IPD nebyla studována. Podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo hodnocení potenciální účinnosti proti IPD u kojenců a malých dětí založeno na porovnání imunitních odpovědí na sedm sérotypů společných pro přípravek Prevenar 13 a přípravek Prevenar, u nichž protektivní účinnost již byla prokázána (pro účinnost přípravku Prevenar (7-valentní) u kojenců a dětí, viz níže). Současně byly měřeny imunitní odpovědi na přidaných 6 sérotypů.

Imunitní odpovědi u kojenců po základním očkování třemi dávkami

V mnoha evropských zemích a v USA byly provedeny klinické studie s použitím různých očkovacích schémat včetně dvou randomizovaných studií non-inferiority (v Německu při základním očkování ve 2, 3, 4 měsících [006] a v USA při základním očkování ve 2, 4, 6 měsících [004]). V těchto dvou studiích byly porovnávány pneumokokové imunitní odpovědi pomocí sady kritérií non-inferiority včetně porovnání procenta subjektů, kteří měli měsíc po základním očkování koncentrace sérotypově specifických anti-polysacharidů IgG ≥ 0,35 μg/ml a dále byly porovnány geometrické průměry koncentrací IgG (ELISA GMC) a titry funkčních protilátek (OPA) u subjektů očkovaných přípravkem Prevenar 13 a přípravkem Prevenar. U šesti přidaných sérotypů byly tyto hodnoty porovnány s nejnižší odpovědí ze všech sedmi společných sérotypů u subjektů očkovaných přípravkem Prevenar.

Výsledky porovnání non-inferiority imunitní odpovědi ve studii 006, založené na porovnání poměru kojenců, u nichž se dosáhlo koncentrace IgG anti-polysacharidu ≥ 0,35 μg/ml, jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky ve studii 004 byly podobné. Non-inferiorita přípravku Prevenar 13 (dolní limit 95% CI pro rozdíl v procentech odpovídajících subjektů mezi skupinami byl > -10% při 0,35 μg/ml) byla demonstrována u všech 7 společných sérotypů, kromě sérotypu 6B ve studii 006 a sérotypů 6B a 9V ve studii 004, které chyběly kvůli nízkým hodnotám. U všech sedmi společných sérotypů bylo dosaženo předem definovaných kritérií non-inferiority pro IgG ELISA GMC. Přípravek Prevenar 13 prokázal u 7 společných sérotypů srovnatelné, avšak mírně nižší hladiny protilátek než přípravek Prevenar. Klinický význam těchto rozdílů není znám.

Non-inferiorita byla prokázána u 6 dodatečných sérotypů v závislosti na podílu kojenců, u nichž se dosáhlo koncentrace protilátek ≥ 0,35 μg/ml a srovnání s výsledky IgG ELISA GMC ve studii 006 a byla prokázána u 5 ze 6 sérotypů s výjimkou sérotypu 3 ve studii 004. Pro sérotyp 3 byly procentní podíly příjemců přípravku Prevenar 13 se sérovým IgG ≥ 0,35 μg/ml 98,2 % (studie 006) a 63,5 % (studie 004).

Tabulka 1: Porovnání podílu subjektů, u nichž se dosáhlo koncentrace protilátek na antikapsulární polysacharidy pneumokoků IgG ≥ 0,35 μg/ml po 3. dávce základního očkování kojenců – Studie 006

Sérotypy	**Prevenar 13 % (n=282-285)**	**7valentní Prevenar % (n=277-279)**	**Rozdíl (95% CI)**
Sérotypy 7valentního přípravku Prevenar			

4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Dodatečné sérotypy v přípravku Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)
*Ze sérotypů obsažených v přípravku Prevenar měl ve studii 006 nejnižší procento odpovědi sérotyp 6B (87,1%)			

Ve studiích 004 a 006 vytvořil přípravek Prevenar 13 funkční protilátky na všech 13 sérotypů obsažených ve vakcíně. Nebylo rozdílů mezi skupinami v proporci subjektů s titry OPA ≥ 1:8 u 7 společných sérotypů. Ve studiích 006 a 004 dosáhlo titru OPA ≥ 1:8 jeden měsíc po základním očkování u všech 7 společných sérotypů > 96%, resp. > 90% příjemců očkovaných přípravkem Prevenar 13.

Ve studiích 004/006 dosáhlo titru OPA ≥ 1:8 jeden měsíc po základním očkování přípravkem Prevenar 13 všech 6 přidaných sérotypů v rozmezí četnosti od 91,4% do 100% všech očkovaných jedinců. Střední geometrické titry funkčních protilátek (OPA) u sérotypů 1, 3 a 5 byly nižší, než titry všech ostatních přidaných sérotypů; klinický význam tohoto pozorování pro protektivní účinnost není znám.

Imunitní odpovědi po základním očkování dvěma dávkami u kojenců

Imunogenicita po dvou dávkách základní série u kojenců byla dokumentována ve čtyřech studiích. Podíl kojenců, kteří dosáhli IgG koncentrace pneumokokových antikapsulárních polysacharidů ≥ 0,35 µg/ml jeden měsíc po druhé dávce, se pohyboval mezi 79,6% až 98,5% u 11 ze 13 sérotypů obsažených ve vakcíně. Nižší podíly kojenců dosáhly této prahové koncentrace protilátek na sérotypy 6B (27,9% až 57,3%) a 23F (55,8 % až 68,1%) ve všech studiích s režimem podávání ve 2. a 4. měsíci v porovnání s 58,4% u sérotypu 6B a 68,6% u sérotypu 23F ve studiích s režimem podávání ve 3. a 5. měsíci. Po přeočkování byly imunitní odpovědi všech sérotypů včetně 6B a 23F konzistentní s adekvátními odpověďmi po základním očkování dvěma dávkami. V klinické studii ve Velké Británii byly odpovědi funkčních protilátek (OPA) po základním očkování ve věku 2 a 4 měsíce a po přeočkování ve věku 12 měsíců porovnatelné pro všechny sérotypy včetně 6B a 23F v obou ramenech studie, tj. po podávání přípravku Prevenar a přípravku Prevenar 13. U příjemců očkovaných přípravkem Prevenar 13 byl podíl reagujících jedinců s titry OPA ≥ 1:8 po základním očkování kojenců minimálně 87%, a po přeočkování minimálně 93%. Střední geometrické titry funkčních protilátek (OPA) u sérotypů 1, 3 a 5 byly nižší, než titry všech ostatních přidaných sérotypů; klinický význam tohoto pozorování není znám.

Odpovědi na přeočkování po základním očkování dvěma dávkami a třemi dávkami u kojenců

Po přeočkování se hladiny protilátek u všech 13 sérotypů zvýšily v porovnání s koncentracemi před přeočkováním. Po přeočkování byly u 12 sérotypů koncentrace protilátek vyšší než po základním očkování kojenců. Tato pozorování jsou konzistentní s adekvátním „primingem“ (vyvoláním imunologické paměti). Imunitní odpověď pro sérotyp 3 nebyla po přeočkování zvýšena nad hladiny pozorované po očkování provedeném u kojenců; klinická relevance tohoto pozorování ohledně indukce imunitní paměti na sérotyp 3 není známa.

Protilátkové odpovědi po přeočkování kojenců po základním očkování dvěma dávkami nebo třemi dávkami byly porovnatelné u všech 13 sérotypů vakcíny.

Odpovídající zrychlené (catch-up) imunizační schéma (popsané v bodu 4.2) u dětí ve věku 7 měsíců až 5 let vedlo u všech 13 sérotypů k hladinám protilátek antikapsulárních polysacharidů IgG, které byly přinejmenším srovnatelné s hladinami po základním očkování kojenců třemi dávkami.

Přetrvávání protilátek a imunologická paměť byly hodnoceny ve studii u zdravých dětí, kterým byla aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13 nejméně 2 roky poté, kdy byly dříve očkovány buď 4 dávkami přípravku Prevenar, 3 dávkami základní očkovací série přípravku Prevenar u kojenců, následovaná očkováním přípravkem Prevenar 13 ve věku 12 měsíců nebo 4 dávkami přípravku Prevenar 13.

Jedna dávka přípravku Prevenar 13 u dětí ve věku přibližně 3,4 roky bez ohledu na předchozí průběh očkování přípravkem Prevenar nebo přípravkem Prevenar 13 vyvolala robustní protilátkovou odpověď jak u 7 společných sérotypů, tak u 6 přidaných sérotypů přípravku Prevenar 13.

Údaje ze sledování (surveillance) pneumokokových onemocnění po zavedení sedmivalentního přípravku Prevenar v roce 2000 neprokázaly, že by imunita získaná po očkování přípravkem Prevenar u kojenců časem poklesla.

Předčasně narozené děti

Bezpečnost a imunogenicita přípravku Prevenar 13 podávaného ve věku 2, 3, 4 a 12 měsíců byla hodnocena přibližně u 100 předčasně narozených dětí (střední odhadovaná doba těhotenství 31 týdnů; rozsah 26 až 36 týdnů) a porovnána přibližně se 100 dětmi narozenými v řádném termínu (střední odhadovaná doba těhotenství 39 týdnů, rozsah 37 až 42 týdnů).

Imunitní reakce u předčasně narozených dětí a dětí narozených v řádném termínu byly porovnávány podle podílu pacientů dosahujících 1 měsíc po základním očkování kojenců koncentrace protilátek IgG vážících se na pneumokokové polysacharidy ≥ 0,35 µg/ml, tedy metodou vycházející z doporučení WHO, která byla použita k porovnání imunogenicity přípravku Prevenar 13 s přípravkem Prevenar.

U více než 85 % pacientů byla 1 měsíc po základním očkování kojenců dosažena koncentrace protilátek IgG vážících se na pneumokokové polysacharidy vyšší než 0,35 µg/ml, mimo sérotypu 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) a 6B (72,7 %) ve skupině předčasně narozených dětí. U těchto tří sérotypů byl podíl předčasně narozených dětí reagujících na očkování významně nižší než v případě dětí narozených v řádném termínu. Přibližně jeden měsíc po dávce pro batolata byl podíl pacientů v obou skupinách dosahujících stejného limitu koncentrace protilátek vyšší než 97 % s výjimkou sérotypu 3 (71 % u předčasně narozených dětí a 79 % u dětí narozených v řádném termínu). Není známo, zda u předčasně narozených dětí dochází k tvorbě imunologické paměti pro všechny sérotypy. Obecně byly sérotypově specifické IgG GMC u předčasně narozených dětí nižší než u dětí narozených v řádném termínu.

Po základním očkování kojenců byly OPA GMT u předčasně narozených dětí ve srovnání s dětmi narozenými v řádném termínu obdobné s výjimkou sérotypu 5, u kterého byly nižší u předčasně narozených dětí. OPA GMT po dávce pro batolata vztažené k hodnotám po základním očkování kojenců byly obdobné či nižší u 4 sérotypů (4,14,18C a 19F) a statisticky signifikantně vyšší pro 6 z 13 sérotypů (1, 3, 5, 7F, 9V a 19A) u předčasně narozených dětí v porovnání 10 z 13 sérotypů (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A a 23F) u dětí narozených v řádném termínu.

Děti (ve věku 12-59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní)

Po podání jedné dávky přípravku Prevenar 13 dětem (ve věku 12-59 měsíců), které byly imunizovány kompletním schématem přípravku Prevenar (7valentní) (buď 2 nebo 3 dávkami základního očkování plus přeočkování), byl podíl těch, které dosáhly sérových hladin IgG ≥0,35µg/ml a OPA titrů ≥1:8,

alespoň 90 %. Nicméně 3 (sérotypy 1, 5 a 6A) z 6 přidaných sérotypů vykázaly nižší IgG GMC a OPA GMT ve srovnání s dětmi, kterým byla dříve aplikována alespoň jedna dávka přípravku Prevenar 13. Klinický význam nižších GMCs a GMT není v současné době znám.

Dříve neočkované děti (ve věku 12 – 23 měsíců)

Studie neočkovaných dětí (ve věku 12 – 23 měsíců) přípravkem Prevenar (7valentní) prokázala, že jsou potřebné 2 dávky k dosažení sérové koncentrace IgG u 6B a 23F podobné těm, které byly vyvolány 3 dávkami základní očkovací série u kojenců.

Děti a dospívající ve věku 5 – 17 let

V otevřené studii u 592 zdravých dětí a dospívajících včetně těch, které mají astma (17,4%) a mohou být predisponováni k pneumokokovým infekcím, vyvolal přípravek Prevenar 13 imunitní odpověď na všech 13 sérotypů. Jedna dávka přípravku Prevenar 13 byla podána dětem ve věku 5 – 10 let, které byly dříve imunizované alespoň jednou dávkou přípravku Prevenar, a dětem a dospívajícím ve věku 10 – 17 let, které nebyly dříve nikdy očkované pneumokokovou vakcínou.

V obou skupinách, u dětí ve věku 5 – 10 let a u dětí a dospívajících ve věku 10 – 17 let byla imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 non-inferiorní ve srovnání s přípravkem Prevenar vůči 7 společným sérotypům a ve srovnání s přípravkem Prevenar 13 vůči 6 dalším sérotypům při porovnání s imunitní odpovědí po čtvrté dávce u kojenců očkovaných ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců, měřeno pomocí sérových IgG.
U dětí a dospívajících ve věku 10 – 17 let byly OPA GMT 1 měsíc po vakcinaci noninferiorní vůči OPA GMT u skupiny ve věku 5 – 10 let u 12 ze 13 sérotypů (mimo sérotyp 3).

Imunitní odpovědi po subkutánním podání

Subkutánní podání přípravku Prevenar 13 bylo hodnoceno ve studii bez komparátorů u 185 zdravých japonských kojenců a dětí, kterým byly aplikovány 4 dávky ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců. Studie prokázala, že bezpečnost a imunogenicita byly obecně srovnatelné s pozorováními ve studiích s intramuskulární aplikací.

Účinnost přípravku Prevenar 13

Invazivní pneumokokové onemocnění

Údaje zveřejněné institucí Public Health England ukázaly, že čtyři roky po zavedení přípravku Prevenar v podobě základního očkování kojenců dvěma dávkami s posilovací dávkou ve druhém roce života a při 94% proočkovanosti došlo v Anglii a Walesu k 98% (95% CI 95; 99) snížení výskytu onemocnění vyvolaných 7 sérotypy obsaženými ve vakcíně. Během následujících čtyř let po přechodu na přípravek Prevenar 13 došlo k dalšímu snížení incidence IPD způsobených 7 sérotypy obsaženými v přípravku Prevenar v rozmezí od 76 % u dětí ve věku do 2 let do 91 % u dětí ve věku 5–14 let. Sérotypově specifická snížení pro každý z 5 přidaných sérotypů v přípravku Prevenar 13 (nebyly pozorovány žádné případy IPD vyvolané sérotypem 5) podle věkových skupin jsou uvedena v tabulce 2 a u dětí ve věku do 5 let se pohybovala v rozmezí od 68 % (sérotyp 3) do 100 % (sérotyp 6A). Významná snížení incidence byla rovněž pozorována u starších věkových skupin, které nebyly přípravkem Prevenar 13 očkovány (nepřímý účinek).

Tabulka 2: Sérotypově specifický počet případů a snížení incidence IPD v období 2013/14 v porovnání s obdobím 2008/09-2009/10 (2008/10) podle věku v Anglii a Walesu									
	Věk < 5 let			**Věk 5–64 let**			**Věk ≥ 65 let**		
	2008–10[§]	2013/14[§]	% snížení incidence (95% CI*)	2008–10[§]	2013/14[§]	% snížení incidence (95% CI*)	2008–10[§]	2013/14[§]	% snížení incidence (95% CI*)
Dodatečné sérotypy obsažené v přípravku Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**

§ Upraveno podle podílu sérotypizovaných vzorků, chybějících údajů o věku, jmenovatele v porovnání s obdobím 2009/10 a podle trendu všech invazivních pneumokokových onemocnění až do období 2009/10 (po němž nebyla žádná úprava podle trendu použita).

* 95% CI při uplatnění intervalů v Poissonově procesu založených na nadhodnoceném rozptylu 2;·v modelaci dat z období 2000–2006 týkajících se všech IPD před zavedením přípravku Prevenar pozorován 1.

** $p<0,005$ pro pokrytí sérotypu 6A, kde $p=0,002$.

Otitis media (OM)

Ve zveřejněné studii provedené v Izraeli byl vliv přípravku Prevenar 13 na OM zdokumentován při použití základního očkování 2 dávkami plus přeočkování ve druhém roce života v rámci systému aktivní surveillance na základě kultivace tekutiny ze středního ucha po paracentéze bubínku u izraelských dětí s OM ve věku do 2 let.

Po zavedení přípravku Prevenar a následně přípravku Prevenar 13 se incidence snížila z 2,1 na 0,1 případů na 1 000 dětí (95%) u sérotypů obsažených v přípravku Prevenar a sérotypu 6A a incidence se snížila z 0,9 na 0,1 případů na 1 000 dětí (89%) u přidaných sérotypů 1, 3, 5, 7F a 19A v přípravku Prevenar 13. Celková roční pneumokoková incidence OM se snížila z 9,6 na 2,1 případů na 1 000 dětí (78%) v období mezi červencem 2004 (před uvedením přípravku Prevenar) a červnem 2013 (po uvedení přípravku Prevenar 13).

Pneumonie

V multicentrické observační studii, která byla provedena ve Francii a porovnávala období před přechodem z přípravku Prevenar na přípravek Prevenar 13 a po něm, bylo na odděleních lékařské pohotovosti zjištěno 16% (2060 na 1725 případů) snížení všech případů komunitní pneumonie (CAP) u dětí ve věku od 1 měsíce do 15 let. Došlo k 53% (167 na 79 případů) (p<0,001) snížení případů CAP s pleurálním výpotkem a 63% (64 na 24 případů) (p<0,001) snížení mikrobiologicky potvrzených případů pneumokokové CAP. Celkový počet případů CAP vyvolaných 6 přidanými sérotypy obsaženými ve vakcíně přípravku Prevenar 13 se ve druhém roce po zavedení přípravku Prevenar 13 snížil z 27 na 7 izolátů (74%).

Snížení případů pneumonie jakéhokoliv původu bylo nejvýraznější u mladších očkovaných věkových skupin s poklesem o 31,8 % (757 na 516 případů) a o 16,6 % (833 na 695 případů) ve věkových skupinách < 2 roky a 2 až 5 let. Incidence u starších převážně neočkovaných dětí (>5 let) se nezměnila po dobu trvání studie.

V systému průběžné surveillance (2004 až 2013) dokumentující vliv přípravku Prevenar a následně přípravku Prevenar 13 na CAP u dětí ve věku do 5 let v jižním Izraeli, které dostaly základní očkování 2 dávkami plus přeočkování ve druhém roce života, bylo po zavedení přípravku Prevenar 13 dosaženo 68% (95% CI 73; 61) snížení ambulantních návštěv a 32% (95% CI 39; 22) snížení hospitalizací z důvodu alveolární CAP v porovnání s obdobím před zavedením přípravku Prevenar.

Vliv na nazofaryngeální nosičství

Změny v nazofaryngeálním nosičství (NP) pneumokokových sérotypů po zavedení přípravku Prevenar (7valentní) a následně přípravku Prevenar 13 byly hodnoceny v surveillance studii sledující děti s akutními otitidami ve Francii. Přípravek Prevenar 13 signifikantně snížil celkové NP nosičství 6 dodatečných sérotypů (a sérotypu 6C) a taktéž NP nosičství sérotypů 6C, 7F, 19A jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar. Snížení nosičství bylo také zaznamenáno u sérotypu 3 (2,5% vs. 1,1%; p= 0,1). Nosičství sérotypů 1 a 5 nebylo pozorováno.

Účinnost pneumokokové konjugované vakcíny na nazofaryngeální nosičství byla studována v randomizované dvojitě zaslepené studii, ve které byli kojenci očkováni přípravkem Prevenar 13 nebo přípravkem Prevenar (7valentní) ve věku 2, 4, 6 a 12 měsíců v Izraeli. Přípravek Prevenar 13 signifikantně snížil celkový počet nově zjištěných NP akvizicí 6 dodatečnými sérotypy (a sérotypem 6C) a sérotypy 1, 6A, 6C, 7F, 19A jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar. Snížení u sérotypu 3 nebylo zaznamenáno a u sérotypu 5 byla kolonizace příliš vzácná, aby se mohl posoudit vliv. U 6 ze 7 zbývajících společných sérotypů byla pozorována podobná míra NP akvizice u obou očkovaných skupin; signifikantní snížení bylo pozorováno u sérotypu 19F.

V této studii bylo prokázáno snížení sérotypů S. pneumoniae 19A, 19F a 6A necitlivých k řadě antibiotik. Snížení se pohybovalo mezi 34% a 62% v závislosti na sérotypu a antibiotiku.

Protektivní účinnost přípravku Prevenar (7valentní vakcína) u kojenců a dětí

Účinnost 7valentní vakcíny Prevenar byla hodnocena ve dvou hlavních studiích - ve studii „Northern California Kaiser Permanente“ (NCKP) a ve studii „Finnish Otitis Media“ (FinOM). Obě studie byly randomizované dvojitě zaslepené aktivně kontrolované, kde byli kojenci randomizováni a dostávali buď přípravek Prevenar nebo kontrolní vakcínu (NCKP, vakcína proti meningitidě, vyvolané sérotypy skupiny C, konjugovaná s CRM [MnCC]; FinOM, vakcína proti hepatitidě B) v sérii sestávající ze čtyř dávek podaných ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců. Výsledky účinnosti z těchto studií (pro invazivní pneumokoková onemocnění, pneumonii a akutní otitis media) jsou prezentovány v následující tabulce (Tabulka 3).

Tabulka 3: Souhrn účinnosti 7valentního přípravku Prevenar[1]			
Test	**N**	**VE**[2]	**95% CI**
NCKP: IPD vyvolaná sérotypy obsaženými ve vakcíně[3]	30,258	97%	85, 100
NCKP: Klinická pneumonie s rtg nálezem	23,746	35%	4,56
NCKP: Akutní otitis media (AOM)[4] Epizody celkem Rekurentní AOM (3 epizody za 6 měsíců nebo 4 epizody za 1 rok) Rekurentní AOM (5 epizod za 6 měsíců nebo 6 epizod za 1 rok) Zavedení tympanostomických trubiček	23,746	 7% 9% 23% 20%	 4,10 3,15 7,36 2,35
FinOM: AOM Epizody celkem	1,662	 6%	 -4, 16
Všechny pneumokokové AOM		34%	21, 45
AOM vyvolané sérotypy obsaženými ve vakcíně		57%	44, 67
[1]Podle protokolu [2]Účinnost vakcíny [3]Říjen 1995 až 20. duben 1999 [4]Říjen 1995 až 30. duben 1998			

Účinnost přípravku Prevenar (7valentní)

Účinnost (přímý i nepřímý účinek) 7valentní vakcíny Prevenar proti pneumokokovým onemocněním byla hodnocena v základních imunizačních schématech kojenců třemi a dvěma dávkami vždy s následným přeočkováním (Tabulka 4). Po následujícím širokém používání přípravku Prevenar došlo ke konzistentnímu a podstatnému snížení incidence případů IPD.

Ve Velké Británii byla odhadovaná sérotypově specifická účinnost pro očkování 2 dávkami ve věku do 1 roku při použití screeningové metody 66 % (-29, 91 %) pro sérotyp 6B, a 100 % (25, 100 %) pro sérotyp 23F.

Tabulka 4. Souhrn účinností 7valentního přípravku Prevenar proti invazivním pneumokokovým onemocněním			
Země (rok zavedení)	**Doporučené schéma**	**Pokles nemocnosti (%)**	**95% CI**
Velká Británie (Anglie & Wales)[1] (2006)	2., 4., + 13. měsíc	Sérotypy obsažené ve vakcíně: Dvě dávky ve věku do 1 roku: 85%	49, 95%
USA (2000) Děti < 5[2] Osoby ≥ 65[3]	2., 4., 6., + 12.-15. měsíc	 Sérotypy obsažené ve vakcíně: 98% Všechny sérotypy: 77% Sérotypy obsažené ve vakcíně: 76% Všechny sérotypy: 38%	 97, 99% 73, 79% NA NA
Kanada (Quebec)[4] (2004)	2., 4., + 12. měsíc	Všechny sérotypy: 73% Sérotypy obsažené ve vakcíně: Série 2 dávek kojencům: 99% Úplné schéma:100%	NA 92, 100% 82, 100%
[1]Děti < 2 roky. Vypočítaná účinnost vakcíny k červnu 2008 (Broome metoda). [2]2005 údaje. [3]2004 údaje. [4]Děti < 5 let. Leden 2005 až prosinec 2007. Dosud není k dispozici účinnost pro úplné rutinní schéma očkování 2+1.			

Akutní otitis media

Od zavedení přípravku Prevenar do národního imunizačního programu ve schématu 3+1 byla také sledována jeho účinnost proti akutní otitis media (AOM) a pneumonii. V retrospektivním vyhodnocení

rozsáhlé databáze pojišťovny v USA u dětí do 2 let byly návštěvy kvůli AOM redukovány o 42,7% (95% CI, 42,4-43,1%), a preskripce na AOM o 41,9% v porovnání s hodnotami před uvedením na trh (2004 vs. 1997-99). V podobné analýze byly pro všechny případy pneumonie hospitalizace sníženy o 52,4% a ambulantní návštěvy o 41,1%. Pro specificky identifikované případy pneumokokové pneumonie u dětí do 2 let bylo pozorováno snížení hospitalizací o 57,6% a ambulantních návštěv o 46,9% v porovnání s hodnotami před uvedením na trh (2004 vs. 1997-99). Třebaže z observačních analýz tohoto typu nelze vyvodit přímou kauzální účinnost, tyto nálezy svědčí o tom, že přípravek Prevenar hraje důležitou roli při snižování zátěže slizničních onemocnění (AOM a pneumonie) v cílové populaci.

Studie účinnosti u dospělých ve věku 65 let a starších

Účinnost proti ve vakcíně obsaženému typu (VT) pneumokokové CAP a IPD byla hodnocena v rozsáhlé randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) prováděné v Nizozemí. Jedna dávka očkování buď přípravkem Prevenar 13, nebo placebem byla podána 84 496 pacientům ve věku 65 let a starším, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1.

Do studie CAPiTA byli zařazeni dobrovolníci ve věku ≥ 65 let, jejichž demografické a zdravotní údaje se mohou lišit od údajů pacientů, pro které se požaduje očkování.

První epizoda pneumonie potvrzené rentgenovým vyšetřením hrudníku, která vyžadovala hospitalizaci, byla zjištěna přibližně u 2 % této populace (n=1814 subjektů), z nichž v 329 případech šlo o potvrzenou pneumokokovou CAP a ve 182 případech šlo o VT pneumokokovou CAP v populaci léčené podle protokolu a upravené populaci přiřazené k léčbě (mITT).

Účinnost byla prokázána v primárních a sekundárních cílových parametrech u populace léčené podle protokolu (Tabulka 5).

Tabulka 5: Účinnost vakcíny (VE) v primárních a sekundárních cílových parametrech studie CAPiTA (populace léčená podle protokolu)

Cílový parametr účinnosti	Případy			VE (%) (95,2% CI)	p-hodnota
	Celkem	Skupina Prevenar 13	Skupina placeba		
Primární cílový parametr					
První epizoda potvrzené VT pneumokokové CAP	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
Sekundární cílové parametry					
První epizoda potvrzené NB/NI[1] pneumokokové CAP vakcínového typu	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
První epizoda VT IPD[2]	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

[1]NB/NI – nebakteriemická/neinvazivní
[2]VT IPD – invazivní pneumokokové onemocnění vakcínového typu

Protektivní účinnost proti první epizodě VT pneumokokové CAP, NB/NI VT pneumokokové CAP a VT IPD trvala po celou dobu 4leté studie.

Studie nebyla navržena k prokázání účinnosti v podskupinách a počet subjektů ve věku ≥ 85 let nebyl dostatečný k prokázání účinnosti v této věkové skupině.

K odhadu následujících výsledků u klinické CAP (definované ve studii CAPiTA a založené na klinických nálezech bez ohledu na radiologické infiltráty nebo etiologické potvrzení) v rámci

veřejného zdraví byla použita analýza *post hoc*: účinnost vakcíny (VE), snížení míry výskytu (IRR) a potřebný počet očkovaných (NNV) (Tabulka 6).

IRR, označované také jako výskyt onemocnění, kterému lze vakcínou předejít, je počet případů onemocnění, kterým lze vakcínou předejít, na 100 000 osoboroků pozorování.

V tabulce 6 parametr NNV kvantifikuje počet osob, které musí být naočkovány, aby se předešlo jednomu případu klinické CAP.

Tabulka 6: Účinnost vakcíny (VE) proti klinické CAP*

	Epizody		**Účinnost vakcíny[1] % (95% CI) (1stranná p-hodnota)**	**Výskyt na 100 000 osoboroků pozorování (PYO)**		**Snížení míry výskytu[2] (95% CI)**	**Potřebný počet očkovanýc h[3]**
	Prevenar 13	**Placebo**		**Prevenar 13**	**Placebo**		
Analýza všech epizod	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analýza první epizody	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Pacienti s nejméně 2 následujícími příznaky: kašel; hnisavé sputum, teplota > 38 °C nebo < 36,1 °C; pneumonie (nálezy při vyšetření poslechem); leukocytóza; hodnota C-reaktivního proteinu > 3násobek horního limitu normálu; hypoxemie s paricálním tlakem kyslíku < 60 mmHg při dýchání pokojového vzduchu.
[1] K výpočtu VE se použil Poissonův regresní model s náhodnými účinky.
[2] IRR se vypočítává na 100 000 osoboroků pozorování jako výskyt ve skupině s placebem minus výskyt ve skupině s vakcínou a byl matematicky roven VE × výskyt ve skupině s placebem.
[3] Na základě 5letého trvání ochrany. NNV nepředstavuje četnost, nýbrž počet případů, kterým se podařilo předejít po naočkování uvedeného počtu osob. NNV v sobě také zahrnuje délku hodnocení nebo dobu trvání ochrany a vypočítává se jako 1 děleno výsledkem IRR a dobou trvání ochrany (nebo délkou hodnocení) (= 1 / (IRR × délka trvání).

Studie imunogenicity u dospělých ≥ 18 let a starších pacientů

U dospělých nebyl definován protektivní práh koncentrace specifických IgG protilátek vázajících sérotypově specifické polysacharidy pneumokoku. Ve všech stěžejních klinických studiích bylo jako náhradní kritérium ke zhodnocení potenciální účinnosti proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění a proti pneumonii použita sérotypově specifická opsonofagocytární assay (OPA). Byly vypočítány střední geometrické titry OPA (GMT) měřené 1 měsíc po očkování. Titry OPA jsou vyjádřeny jako reciproční hodnota nejvyššího ředění séra, které snižuje přežití pneumokoků nejméně o 50%.

Stěžejní klinické studie přípravku Prevenar 13 byly navrženy tak, aby prokázaly, že funkční protilátková odpověď OPA pro 13 sérotypů je rovnocenná a pro některé sérotypy lepší ve srovnání s registrovanou 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou u 12 společných sérotypů [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] jeden měsíc po aplikaci vakcíny. Odpověď na sérotyp 6A, který je unikátní pro Prevenar 13, byla zhodnocena prokázáním 4násobného zvýšení specifických titrů OPA ve srovnání s hodnotami před očkováním.

Pět klinických studií, které hodnotily imunogenicitu přípravku Prevenar 13 u různých věkových skupin v rozmezí od 18-95 let, bylo provedeno v Evropě a v USA. Klinické studie přípravku Prevenar 13 poskytují údaje o imunogenicitě u dospělých ve věku 18 let a starších, včetně dospělých ve věku 65 let a starších, kteří byli dříve očkováni jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, a to 5 let před zařazením do studie. Každá klinická studie zahrnovala zdravé dospělé a imunokompetentní dospělé se stabilním základním onemocněním, o kterém bylo známo, že je predispozicí k pneumokokovým infekcím (tj. chronická kardiovaskulární onemocnění, chronické plicní onemocnění, včetně astmatu, renální onemocnění a diabetes mellitus, chronické onemocnění

jater, včetně alkoholického onemocnění jater) a dospělí s rizikovými faktory, jako jsou kouření a nadměrné užívání alkoholu.

Imunogenicita a bezpečnost přípravku Prevenar 13 byla prokázána u dospělých ve věku 18 let a starších včetně těch, kteří byli dříve očkováni pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Dospělí, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou

V přímé (head-to head) srovnávací klinické studii provedené u dospělých ve věku 60-64 let byla subjektům aplikována jedna dávka buď přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Ve stejné studii byla jiné skupině dospělých ve věku 50-59 let a další skupině dospělých ve věku 18-49 let aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Tabulka 7 porovnává OPA GMT 1 měsíc po aplikaci osobám ve věku 60-64 let, kterým byla podána jedna dávka přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína a osobám ve věku 50-59 let, kterým byla podána jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Tabulka 7: OPA GMT u dospělých ve věku 60-64 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPSV23) a u dospělých ve věku 50-59 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13[a,b,c]

	Prevenar 13	**Prevenar 13**	**PPSV23**	**Prevenar 13**		**Prevenar 13 versus**	
	50-59 let	**60-64 let**	**60-64 let**	**50-59 let versus**		**PPSV23,**	
	n=350-384	**n=359-404**	**n=367-402**	**60-64 let**		**60-64 let**	
Sérotyp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1;4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1;1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1;6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1;2	(0,93; 1,62)
6A[†]	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12;1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2;5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2;8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2;9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0;9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1;9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1;9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1;0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5;2	(3,67; 7,33)

[a]Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5[a].
[b] Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.
[c] Pro sérotyp 6A, který je unikátní pro přípravek Prevenar 13, statisticky signifikantně vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 2.

U dospělých ve věku 60-64 let byly OPA GMT přípravku Prevenar 13 rovnocenné s OPA GMT stanovenými pro 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu pro 12 sérotypů společných pro obě vakcíny. Pro 9 sérotypů byly titry OPA statisticky signifikantně vyšší u osob očkovaných přípravkem Prevenar 13.

U dospělých ve věku 50-59 let byly OPA GMT pro všech 13 sérotypů rovnocenné k odpovědi na přípravek Prevenar 13 u dospělých ve věku 60-64 let. Pro 9 sérotypů dospělí ve skupině 50-59 let vykazovali statisticky signifikantně vyšší odpovědi než dospělí ve věku 60-64 let.

U všech dospělých ≥ 50 let, kterým byla aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13, byly titry OPA u sérotypu 6A signifikantně vyšší než u dospělých ≥ 60 let, kterým byla aplikována jedna dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty:

	Výchozí hodnoty OPA GMT	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ve věku 50-59 let, kteří nebyli dříve očkování 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 45	20 až 1234
Dospělí ve věku 60-64 let, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 37	19 až 733

Tabulka 8 ukazuje OPA GMT 1 měsíc po jedné dávce přípravku Prevenar 13 u dospělých ve věku 18-49 let v porovnání s dospělými ve věku 60-64 let.

Tabulka 8: OPA GMT u dospělých ve věku 18-49 let a 60-64 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13[a,b]

	18-49 let n=836-866	**60-64 let n=359-404**	**18-49 let versus 60-64 let**	
Sérotyp	GMT[b]	GMT[b]	GMR	(95% CI[c])
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

[a] Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5.
[b] Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.
[c] Intervaly spolehlivosti (CI) pro poměr jsou zpětné transformace intervalu spolehlivosti na základě Studentova t-rozdělení pro rozdíl průměrů logaritmických hodnot.

U dospělých ve věku 18-49 let byly OPA GMT pro všech 13 sérotypů rovnocenné k odpovědi na přípravek Prevenar 13 u dospělých ve věku 60-64 let.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty.

	Výchozí hodnoty OPA GMT	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ve věku 18-49 let, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 186	23 až 2948

Dospělí, kteří byli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou

Imunitní odpovědi přípravku Prevenar 13 a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny byly porovnány v přímé srovnávací klinické studii u dospělých ve věku ≥ 70 let, kterým byla aplikována jedna dávka pneumokokové polysacharidové vakcíny nejméně 5 let před očkováním v rámci studie.

Tabulka 9 porovnává OPA GMT 1 měsíc po aplikaci dávky u dospělých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou ve věku ≥ 70 let, kterým byla podána jedna dávka buď přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína.

Tabulka 9- OPA GMT u dospělých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou ve věku ≥ 70, kterým byl aplikován buď přípravek Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína *(*PPSV23)[a,b,c]

	Prevenar 13 n=400-426	**PPSV23 n=395-445**	**Prevenar 13 OPA GMT versus PPSV23**	
Sérotyp	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1.35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A[†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

[a]Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5[a].
[b] Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.
[c] Pro sérotyp 6A, který je unikátní pro přípravek Prevenar 13, statisticky signifikantně vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 2.

U dospělých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně 5 let před klinickou studií, byly OPA GMT přípravku Prevenar 13 rovnocenné k odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu pro celkem 12 sérotypů. V této studii byly navíc prokázány statisticky signifikantně vyšší OPA GMT pro celkem 10 z 12 sérotypů. Imunitní odpovědi na sérotyp 6A byly statisticky signifikantně vyšší po očkování přípravkem Prevenar 13 než po očkování 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 u dospělých ve věku 70 let a starších, kteří byli očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně 5 let před vstupem do studie, se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty:

	Hodnoty OPA GMT při vstupu	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ≥ 70 let očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně před 5 lety	9 až 122	18 až 381

Imunitní odpovědi u speciálních populací

U jedinců s následujícími zdravotními stavy je zvýšené riziko pneumokokového onemocnění. Klinický význam hladin protilátek vyvolaných přípravkem Prevenar 13 u těchto zvláštních populací není znám.

Srpkovitá anémie

Ve Francii, Itálii, Velké Británii, Spojených státech amerických, Libanonu, Egyptě a Saúdské Arábii byla provedena otevřená jednoramenná studie se dvěma dávkami přípravku Prevenar 13 podávanými s odstupem 6 měsíců 158 dětem a dospívajícím ve věku ≥ 6 až < 18 let se srpkovitou anémií, dříve očkovanými jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Po prvním očkování vyvolal přípravek Prevenar 13 hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT, které byly statisticky významně vyšší než hladiny před očkováním. Po druhé dávce byly imunitní reakce srovnatelné s reakcemi po první dávce. Rok po druhé dávce byly hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT vyšší než hladiny před první dávkou přípravku Prevenar 13, mimo IgG GMC sérotypů 3 a 5, které byly číselně podobné.

Další data týkající se imunogenicity přípravku Prevenar (7valentního): děti se srpkovitou anémií

Imunogenicita přípravku Prevenar byla zkoumána v otevřené multicentrické studii u 49 dětí se srpkovitou anémií. Děti byly očkovány přípravkem Prevenar (tři dávky s odstupem jednoho měsíce od věku 2 měsíců), 46 dětem byla podána také 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína ve věku 15 až 18 měsíců. Po základním očkování mělo 95,6 % pacientů protilátky na úrovni 0,35 μg/ml u všech sedmi sérotypů obsažených v přípravku Prevenar. Po očkování polysacharidovou vakcínou byl pozorován významný vzestup koncentrace protilátek proti těmto sedmi sérotypům, což naznačuje dobře vytvořenou imunologickou paměť.

Infekce HIV

Děti a dospělí, kteří nebyli dříve očkováni pneumokokovou vakcínou

Děti a dospělí s HIV infekcí s ≥ než 200 buňkami CD4 v mikrolitru krve (průměr 717,0 buněk v mikrolitru), s virovou náloží < 50 000 kopií viru v mililitru krve (průměr 2090,0 kopií v mililitru), bez aktivní nemoci související s onemocněním AIDS, kteří nebyli dříve očkováni pneumokokovou vakcínou, dostali 3 dávky přípravku Prevenar 13. Podle obecného doporučení byla následně podána jednorázová dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny. Vakcíny byly podávány v měsíčních intervalech. Jeden měsíc po každé dávce vakcíny byly zhodnoceny imunitní odpovědi u 259-270 subjektů. Po první dávce vyvolal přípravek Prevenar 13 hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT, které byly statisticky významně vyšší než hladiny před očkováním. Po druhé a třetí dávce přípravku Prevenar 13 byly imunitní odpovědi podobné nebo vyšší v porovnání s reakcemi po první dávce.

Dospělí, kteří byli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou

Imunitní reakce byly hodnoceny u 259 dospělých s HIV infekcí starších 18 let s ≥ než 200 buňkami CD4 v mikrolitru krve (průměr 609,1 buněk v mikrolitru), s virovou náloží < 50 000 kopií viru v mililitru krve (průměr 330,6 kopií v mililitru), bez aktivní nemoci související s onemocněním AIDS) dříve očkovaných 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou aplikovanou nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Pacientům byly podány tři dávky přípravku Prevenar 13 – při

zařazení do studie a poté 6 a 12 měsíců po první dávce přípravku Prevenar 13. Jeden měsíc po každé dávce přípravku Prevenar 13 byly zhodnoceny imunitní odpovědi u 231-255 subjektů. Po první dávce vyvolal přípravek Prevenar 13 hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT, které byly statisticky významně vyšší než hladiny před očkováním. Po druhé a třetí dávce přípravku Prevenar 13 byly imunitní reakce srovnatelné nebo vyšší v porovnání s reakcemi po první dávce. 162 subjektů ve studii bylo dříve očkováno jednou dávkou 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, 143 subjektů 2 dávkami a 26 subjektů vice než 2dávkami 23valentní polysacharidové vakcíny. U pacientů, kterým byly podány dvě nebo více předchozích dávek 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, se projevila podobná imunitní reakce jako u pacientů, kterým byla podána jediná předchozí dávka.

Transplantace hematopoetických kmenových buněk

Dospělí a děti po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) ve věku od 2 let s úplnou hematologickou remisí základního onemocnění nebo s velmi dobrou částečnou remisí v případě lymfomu a myelomu dostali tři dávky přípravku Prevenar 13 s intervalem alespoň jeden měsíc mezi dávkami. První dávka byla podána ve třetím až šestém měsíci po HSCT. Čtvrtá (posilující) dávka přípravku Prevenar 13 byla podána 6 měsíců po třetí dávce. Podle obecného doporučení byla jednorázová dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny podána 1 měsíc po čtvrté dávce přípravku Prevenar 13. Jeden měsíc po každé dávce vakcíny byly zhodnoceny imunitní odpovědi měřené pomocí IgG GMC u 168-211 subjektů. Prevenar 13 vyvolal zvýšené hladiny protilátek po každé dávce přípravku Prevenar 13. Imunitní odpovědi po čtvrté dávce přípravku Prevenar 13 se významně zvýšily u všech sérotypů ve srovnání se stavem po třetí dávce. Titry funkčních protilátek (titry OPA) nebyly v této studii měřeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jedné dávce a po opakovaném podávání, místní snášenlivosti a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina jantarová
Polysorbát 80
Voda pro injekci

Pomocné látky, viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml injekční suspenze v injekční lahvičce (sklo třídy I) s šedou bezlatexovou chlorobutylovou pryžovou zátkou, krytou hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím polypropylenovým krytem.

Velikost balení: 1, 5, 10, 25 a 50.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Při uchovávání je možno pozorovat bílou usazeninu a čirý supernatant. Nejedná se o známku zhoršení kvality.

Vakcína má být před podáním dobře protřepána až do vzniku bílé homogenní suspenze a má být vizuálně zkontrolována na přítomnost cizích částic a/nebo změnu fyzikálního vzhledu. Nepodávejte vakcínu, pokud obsah vypadá jinak.

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/590/007
EU/1/09/590/008
EU/1/09/590/009
EU/1/09/590/010
EU/1/09/590/011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prevenar 13 injekční suspenze ve vícedávkovém obalu
Pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná).

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 1[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 3[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 4[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 5[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 6A[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 6B[1]	4,4 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 7F[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 9V[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 14[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 18C[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 19A[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 19F[1]	2,2 µg
Streptococci pneumoniae polysaccharidum serotypus 23F[1]	2,2 µg

[1]Konjugován s nosným proteinem CRM_{197}, adsorbován na fosforečnan hlinitý.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně 32 µg nosného proteinu CRM_{197} a 0,125 mg hliníku.

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné dávce 0,5 ml, což odpovídá 0,2 mg/ml polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Jedná se o vícedávkové balení. Počet dávek v obalu viz bod 6.5.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze ve vícedávkovém obalu (4 dávky).
Vakcína je bílá homogenní suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do 17 let.

Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění a pneumonie způsobených *Streptococcus pneumoniae*
u dospělých ≥18 let a starších pacientů.

Pro informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým sérotypům viz body 4.4 a 5.1.

O použití přípravku Prevenar 13 se má rozhodnout na podkladě oficiálních doporučení, která berou v úvahu riziko invazivního onemocnění a pneumonie v různých věkových skupinách, další komorbidity, jakož i epidemiologickou rozmanitost sérotypů v různých zeměpisných oblastech.

4.2 Dávkování a způsob podání

Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních.

Dávkování

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13.

Kojenci ve věku 6 týdnů – 6 měsíců:

Základní očkování třemi dávkami

Doporučenou imunizační sérii tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkování u kojenců tvoří tři dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami, a s první dávkou podanou obvykle ve věku 2 měsíců. První dávka může být podána nejdříve ve věku 6 týdnů. Čtvrtou (posilující) dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců.

Základní očkování dvěma dávkami

Alternativně, je-li přípravek Prevenar 13 podáván jako část rutinního očkovacího kalendáře u kojenců, může být podána série tvořená třemi dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí (posilující) dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců (viz bod 5.1).

Předčasně narozené děti (< 37 týdnů těhotenství)

U předčasně narozených dětí se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek po 0,5 ml. Základní očkování u kojenců tvoří 3 dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami, a s první dávkou podanou ve věku 2 měsíců. První dávka může být podána nejdříve ve věku 6 týdnů. Čtvrtou (posilující) dávku se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců (viz body 4.4 a 5.1).

Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku ≥ 7 měsíců

Kojenci ve věku 7 – 11 měsíců

Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života.

Děti ve věku 12 – 23 měsíců

Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami (viz bod 5.1).

Děti a dospívající ve věku 2 – 17 let

Jedna samostatná dávka 0,5 ml.

Očkovací schéma pro přípravek Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkovaných přípravkem Prevenar (7valentní) (*Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F)

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 7 stejných sérotypů a stejný nosný protein CRM_{197} jako přípravek Prevenar.

Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování.

Malé děti (ve věku 12 - 59 měsíců) očkované přípravkem Prevenar (7valentní) v kompletním schématu

Malé děti, které byly kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní), by měly dostat jednu dávku po 0,5 ml přípravku Prevenar 13, pro navození imunitní odpovědi vůči 6 dalším sérotypům. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní) (viz bod 5.1).

Děti a dospívající ve věku 5 – 17 let

Děti ve věku od 5 do 17 let mohou dostat jednu dávku přípravku Prevenar 13, pokud byly dříve očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní) (viz bod 5.1).

Dospělí ≥ 18 let a starší pacienti

Jedna samostatná dávka.
Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena.

Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použití 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, přípravek Prevenar 13 by měl být podán jako první (viz body 4.5 a 5.1).

Speciální populace

Jedincům s chorobami predisponujícími k invazivnímu pneumokokovému onemocnění (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13 (viz bod 5.1).

U jedinců po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) se doporučené imunizační schéma skládá ze čtyř dávek přípravku Prevenar 13 po 0,5 ml. Základní očkování tvoří tři dávky, s první dávkou podanou 3 až 6 měsíců po HSCT a s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Čtvrtou (posilující) dávku se doporučuje podat 6 měsíců po třetí dávce (viz bod 5.1).

Způsob podání

Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u dětí a dospělých.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na difterický toxoid.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně.

Podobně jako u všech injekčních vakcín má být vždy k dispozici dohled lékaře a má být připravena náležitá lékařská péče pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny.

Tato vakcína nesmí být podána jako intramuskulární injekce jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli jinou poruchou koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ale může být podána subkutánně v případě, že potenciální přínos jasně převáží nad rizikem podání (viz bod 5.1).

Přípravek Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae,* které vakcína obsahuje, a nechrání proti jiným mikroorganizmům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani přípravek Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním. Nejnovější epidemiologické informace pro Vaši zemi Vám poskytne příslušná národní organizace.

Jedinci se sníženou imunitní odpovědí, ať už způsobenou imunosupresivní léčbou, genetickým defektem, infekcí virem HIV (virus lidské imunodeficience) nebo jinými příčinami, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci.

Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě jsou dostupné u omezeného počtu jedinců se srpkovitou anémií, HIV infekcí nebo po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (viz bod 5.1). Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě přípravku Prevenar 13 nejsou dostupné u jiných skupin jedinců se specifickými imunodeficity (např. malignity nebo nefrotický syndrom) a očkování by mělo být zváženo u každého jednotlivce.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje polysorbát 80 (viz bod 2). Polysorbát 80 může způsobit hypersenzitivní reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

V klinických studiích vyvolával přípravek Prevenar 13 imunitní odpověď na všech 13 sérotypů obsažených v této vakcíně. Imunitní odpověď u sérotypu 3 se po přeočkování kojenců nezvyšovala úměrně nad hladinu dosaženou po základním očkování. Klinický význam tohoto zjištění týkající se indukce imunní paměti na sérotyp 3 není znám (viz bod 5.1).

Podíl odpovídajících pacientů s funkčními protilátkami (OPA titry ≥ 1:8) u sérotypů 1, 3 a 5 byl vysoký. Střední geometrické titry OPA však byly nižší, než byly tyto u všech zbývajících přidaných sérotypů vakcíny; klinický význam tohoto pozorování pro účinnost ochrany však není znám (viz bod 5.1).

Omezené údaje prokázaly, že přípravek Prevenar 7valentní (tři dávky základního očkování) vyvolává přijatelnou imunologickou odpověď u kojenců se srpkovitou anemií s podobným bezpečnostním profilem, jaký byl pozorován u ne vysoce rizikových skupin (viz bod 5.1).

Děti mladší než 2 roky mají dostat očkovací sérii přípravku Prevenar 13 odpovídající jejich aktuálnímu věku (viz bod 4.2). Použití konjugované pneumokokové vakcíny nenahrazuje podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny u dětí ≥ 2 roky věku za podmínek (jako srpkovitá anemie, asplenie, infekce HIV, chronické onemocnění nebo imunokompromitované osoby), které je řadí do vyššího rizika vůči invazivním onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae.* Kdykoli je doporučeno očkování rizikových dětí ve věku ≥ 24 měsíců, již v rámci základního očkování

imunizovaných přípravkem Prevenar 13 měly by dostat 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. Interval mezi podáním 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny (Prevenar 13) a podáním 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny by neměl být kratší než 8 týdnů. Nejsou dostupné údaje o tom, zda podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny primárně neimunizovaným dětem nebo dětem primárně imunizovaným přípravkem Prevenar 13 by mohlo vést ke snížené odpovědi na následné dávky přípravku Prevenar 13.

Při podávání dávek základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v ≤ 28 týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost, je nutné vzít v úvahu možné riziko apnoe a zvážit potřebu monitorování dýchání po dobu 48-72 hodin. Protože prospěch očkování je u této skupiny kojenců vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Pro sérotypy obsažené v očkovací látce se očekává nižší ochrana proti otitis media než proti invazivním onemocněním. Protože je otitis media vyvolávána množstvím jiných mikroorganismů než jen pneumokokovými sérotypy přítomnými ve vakcíně, očekává se nízká ochrana proti všem zánětům středouší (viz bod 5.1).

Je-li přípravek Prevenar 13 podáván současně s přípravkem Infanrix hexa (DTPa HBV-IPV/Hib), míra febrilních reakcí je podobná jako při současném podání přípravku Prevenar (7valentní) a přípravku Infanrix hexa (viz bod 4.8). V případě současného podání přípravku Prevenar 13 a přípravku Infanrix hexa (viz bod 4.8) byla pozorována zvýšená četnost hlášení křečí (s horečkou nebo bez ní) a hypotonicko-hyporesponzivních epizod (HHE).

Antipyretická terapie by měla být zahájena v souladu s lokálními terapeutickými doporučeními u dětí, které mají záchvatovitá onemocnění nebo febrilní křeče v anamnéze, a u všech dětí, které dostávají přípravek Prevenar 13 současně s vakcínami obsahujícími celobuněčnou složku pertuse.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Přípravek Prevenar 13 může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčnou vakcínou proti pertusi, vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B (viz bod 4.4 informace o současném podání s přípravkem Infanrix hexa), proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínou proti rotavirům.

Přípravek Prevenar 13 může být také mezi 12 – 23 měsíci podán současně s konjugovanou (na tetanický toxoid) polysacharidovou vakcínou proti meningokokům skupin A, C, W a Y, a to dětem, které byly adekvátně primárně očkovány přípravkem Prevenar 13 (v souladu s místními doporučeními).

Údaje z klinické studie po uvedení přípravku na trh hodnotící vliv profylaktického použití antipyretik (ibuprofen a paracetamol) na imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 naznačují, že podání paracetamolu současně nebo během stejného dne může snížit imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 po základním očkování kojenců. Odpovědi na posilující dávku podanou ve 12 měsících nebyly ovlivněny. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Děti a dospívající ve věku 6 – 17 let

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami.

Dospělí ve věku 18 – 49 let

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami.

Dospělí ve věku 50 let a starší

Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV).

Ve dvou klinických studiích provedených u dospělých ve věku 50-59 let a 65 let a starších bylo prokázáno, že přípravek Prevenar 13 může být podán současně s trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV). Odpověď na všechny tři antigeny TIV byla srovnatelná v případě, že TIV byla podána samostatně nebo současně s přípravkem Prevenar 13.

Pokud byl přípravek Prevenar 13 podán současně s TIV, imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 byla nižší ve srovnání s podáním přípravku Prevenar 13 samostatně; nebyl zjištěn žádný dlouhodobý vliv na hladiny cirkulujících protilátek.

Ve třetí klinické studii provedené u dospělých ve věku 50-93 let bylo prokázáno, že přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní kvadrivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (QIV). Imunitní odpověď na všechny čtyři kmeny QIV se při současném podání QIV a přípravku Prevenar 13 v porovnání se samostatným podáním QIV nesnížila.

Imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 se při současném podávání přípravku Prevenar 13 a QIV v porovnání se samostatným podáním přípravku Prevenar 13 nesnížila. Podobně jako u současného podávání s trivalentními vakcínami byla imunitní odpověď na určité sérotypy pneumokoků nižší, pokud byly obě vakcíny podány současně.

Současné použití spolu s dalšími vakcínami nebylo hodnoceno.

Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa očkování.

Současné podání přípravku Prevenar 13 a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny nebylo hodnoceno. V klinických studiích, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán 1 rok po 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíně, byla imunitní odpověď nižší pro všechny sérotypy ve srovnání s přípravkem Prevenar 13 podaným subjektům, které nebyly dříve imunizovány 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou. Klinický význam tohoto jevu není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují údaje o použití pneumokokové 13valentní konjugované vakcíny u těhotných žen. Přípravek Prevenar 13 by proto neměl být podáván během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je pneumokoková 13valentní konjugovaná vakcína vylučována do mateřského mléka.

Fertilita

Studie na zvířatech nesvědčí pro přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Prevenar 13 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ však mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Analýza hlášení četností nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh naznačuje potenciální zvýšené riziko křečí, s horečkou nebo bez ní, a HHE při porovnání skupin, které uváděly podávání přípravku Prevenar 13 s přípravkem Infanrix hexa, se skupinami, které uváděly podávání přípravku Prevenar 13 samostatně.

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou pro všechny věkové skupiny uvedeny v této části dle orgánových systémů a jsou seřazené sestupně dle četnosti výskytu a závažnosti. Četnost je definována následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (≤ 1/10000), četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena v kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo podáno 14 267 dávek 4 429 zdravým kojencům ve věku od 6 týdnů při prvním očkování a ve věku 11 – 16 měsíců v době přeočkování. Ve všech studiích s kojenci byl přípravek Prevenar 13 podáván souběžně s běžným dětským očkováním (viz bod 4.5).

Byla stanovena také bezpečnost u 354 předtím neočkovaných dětí (věk 7 měsíců až 5 let).

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost.

V klinické studii u dětí očkovaných ve věku 2, 3 a 4 měsíců byla ve vyšší míře hlášena horečka ≥ 38°C u kojenců, kteří byli očkováni přípravkem Prevenar (7valentní) souběžně s přípravkem Infanrix hexa (28,3 % až 42,3 %) oproti kojencům, kterým byl podán přípravek Infanrix hexa samostatně (15,6 % až 23,1%). Po podání posilující dávky kojencům ve věku 12 až 15 měsíců byla horečka ≥ 38°C hlášena u 50 % kojenců, kteří byli očkováni přípravkem Prevenar (7valentní) a přípravkem Infanrix hexa ve stejnou dobu v porovnání s 33,6 % u kojenců, kterým byl podán Infanrix hexa samostatně. Tyto reakce byly většinou mírné (méně nebo rovno 39 °C) a přechodné.

V průběhu základního očkování přípravkem Prevenar 13 byla pozorována zesílená reakce v místě očkování u dětí starších 12 měsíců v porovnání s mírou reakce pozorované u kojenců.

Nežádoucí účinky z klinických studií

V klinických studiích byl bezpečnostní profil přípravku Prevenar 13 podobný přípravku Prevenar. Následující četnosti výskytu vycházejí z nežádoucích účinků vyhodnocených u přípravku Prevenar 13 v klinických studiích:

Poruchy imunitního systému:

Vzácné: Reakce přecitlivělosti včetně otoku tváře, dyspnoe, bronchospasmus

Poruchy nervového systému:

Méně časté: Křeče (včetně febrilních křečí)
Vzácné: Hypotonicko-hyporesponzivní epizoda

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Nechutenství
Časté: Zvracení, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: Vyrážka
Méně časté: Kopřivka nebo vyrážka podobná kopřivce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: Pyrexie, podrážděnost, erytém v místě očkování, indurace/otok nebo bolest/citlivost; somnolence; neklidný spánek
Erytém nebo indurace/otok 2,5 cm – 7,0 cm v místě očkování (po přeočkování a u starších dětí [od 2 do 5 let])
Časté: Pyrexie > 39°C; omezení pohyblivosti v místě očkování (v důsledku bolesti); erytém nebo indurace/otok 2,5 cm – 7,0 cm v místě očkování (po očkování kojenců)
Méně časté: Erytém v místě očkování, indurace/otok > 7,0 cm; pláč

Dodatečná informace pro zvláštní populace:

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (≤ 28. týden těhotenství) (viz bod 4.4).

Děti a dospívající ve věku 6 – 17 let

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena u 592 dětí (294 dětí ve věku 5 – 10 let dříve očkovaných alespoň jednou dávkou přípravku Prevenar a u 298 dětí ve věku 10 – 17 let, které nebyly pneumokokovou vakcínou dosud očkovány).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí a dospívajících ve věku 6 – 17 let byly:

Poruchy nervového systému:

Časté: Bolesti hlavy

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Nechutenství

Časté: Zvracení, průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: Vyrážka; kopřivka nebo vyrážka podobná kopřivce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: Podrážděnost; erytém v místě očkování; indurace/otok nebo bolest/citlivost; somnolence; neklidný spánek; citlivost v místě očkování (včetně omezení pohyblivosti);
Časté: Pyrexie

Ostatní nežádoucí účinky dříve pozorované u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let mohou být aplikovatelné na tuto věkovou skupinu, ale nebyly v této studii pozorované pravděpodobně kvůli malému počtu subjektů.

Další informace pro speciální populace

Děti a dospívající se srpkovitou anémií, infekcí HIV nebo po transplantaci hematopoetických kmenových buněk mají podobnou četnost výskytu nežádoucích účinků s výjimkou bolestí hlavy, zvracení, průjmu, horečky (pyrexie), únavy, artralgie (bolest kloubů) a myalgie (bolest svalů), které byly velmi časté.

Dospělí ≥ 18 let a starší pacienti

Bezpečnost byla hodnocena v 7 klinických studiích zahrnujících 91 593 dospělých ve věku od 18 do 101 let. Přípravek Prevenar 13 byl podán 48 806 dospělým; 2616 (5,4 %) ve věku 50 až 64 let a 45 291 (92,8 %) ve věku 65 let a starších. Jedna ze 7 studií zahrnovala skupinu dospělých (n=899) ve věku od 18 do 49 let, kterým byl podán přípravek Prevenar 13 a kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou. Z osob, kterým byl přípravek Prevenar 13 podán, bylo 1916 dospělých nejméně 3 roky před očkováním v rámci studie očkováno 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou a 46 890 nebylo 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou očkováno.

S vyšším věkem byla pozorována nižší četnost nežádoucích účinků; u dospělých starších 65 let věku (bez ohledu na stav předchozího pneumokokového očkování) bylo pozorováno méně nežádoucích účinků než u mladších dospělých; nežádoucí účinky byly obecně častější u mladších dospělých ve věku od 18 do 29 let.

Celkově byly kategorie četností pro všechny věkové skupiny podobné s výjimkou zvracení, které bylo velmi časté (≥ 1/10) u dospělých ve věku od 18 do 49 let a časté (≥ 1/100 až < 1/10) u všech ostatních věkových skupin; pyrexie byla velmi častá u dospělých ve věku od 18 do 29 let a častá u všech ostatních věkových skupin. Silná bolest/citlivost v místě očkování a výrazné omezení pohyblivosti paže bylo velmi časté u dospělých ve věku od 18 do 39 let a časté u všech ostatních věkových skupin.

Nežádoucí účinky v klinických studiích

Místní reakce a systémové účinky byly shromažďovány v 6 studiích po každém očkování denně po dobu 14 dní a ve zbývající studii po dobu 7 dní. Následující četnosti výskytu jsou založeny na nežádoucích reakcích zhodnocených v klinických studiích s přípravkem Prevenar 13 u dospělých:

Poruchy metabolismu a výživy:

Velmi časté:	Snížení chuti k jídlu

Poruchy nervového systému:

Velmi časté:	Bolesti hlavy

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté:	Průjem, zvracení (u dospělých ve věku 18 až 49 let)
Časté:	Zvracení (u dospělých ve věku 50 let a starších)
Méně časté:	Nevolnost

Poruchy imunitního systému:

Méně časté:	Hypersenzitivní reakce včetně otoku tváře, dušnosti a bronchospasmu

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi časté:	Vyrážka

Celkové poruchy a reakce v místě podání:

Velmi časté**:**	Zimnice; únava; zarudnutí v místě očkování; indurace/otok v místě očkování; bolest/přecitlivělost místa očkování (silná bolest/citlivost v místě očkování byla velmi častá u dospělých ve věku od 18 do 39 let); omezená pohyblivost paže (výrazné omezení pohyblivosti paže bylo velmi časté u dospělých ve věku od 18 do 39 let)
Časté:	Pyrexie (pyrexie byla velmi častá u dospělých ve věku od 18 do 29 let)
Méně časté:	Lymfadenopatie lokalizovaná v místě očkování

Poruchy muskuloskeletální a pojivové tkáně:

Velmi časté:	Arthralgie, myalgie

Celkově nebyly pozorovány rozdíly v četnostech výskytu nežádoucích účinků, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán dospělým dříve očkovaným pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Další informace pro speciální populace

Dospělí s HIV infekcí mají podobnou četnost výskytu nežádoucích účinků. Výjimkou jsou pyrexie a zvracení, které se vyskytovaly velmi často, a nauzea, jejíž výskyt byl častý.

Dospělí po transplantaci hematopoetických kmenových buněk mají podobnou četnost výskytu nežádoucích účinků. Výjimkou jsou pyrexie a zvracení, které se vyskytovaly velmi často.

Vyšší četnost některých pozorovaných systémových reakcí byla pozorována, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán současně s trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV) ve srovnání s TIV podanou samostatně (bolest hlavy, zimnice, vyrážka, snížení chuti k jídlu, artralgie a myalgie) nebo přípravek Prevenar 13 podaný samostatně (bolest hlavy, únava, zimnice, snížení chuti k jídlu a artralgie).

Nežádoucí účinky po uvedení vakcíny Prevenar 13 na trh

Je třeba vzít v úvahu následující nežádoucí účinky přípravku Prevenar 13. Frekvence nemohly být stanoveny, protože tyto účinky byly odvozeny ze spontánních hlášení, a proto jsou považovány za neznámé.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Lymfadenopatie (lokalizovaná v oblasti aplikace očkování)

Poruchy imunitního systému:

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně šoku; angioedém

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Erythema multiforme

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Kopřivka v místě očkování; dermatitida v místě očkování; pruritus v místě očkování; zrudnutí

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

U kojenců a dětí byly hlášeny případy předávkování přípravkem Prevenar 13, kdy po předchozí dávce byla následující dávka podána v kratším intervalu, než se doporučuje. Obecně byly nežádoucí účinky pozorované po předávkování stejné jako ty, které byly hlášeny po aplikaci jednotlivých dávek přípravku Prevenar 13 podle doporučeného pediatrického schématu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, pneumokokové vakcíny, ATC kód: J07AL02.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 7 pneumokokových kapsulárních polysacharidů obsažených v přípravku Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), plus 6 dodatečných polysacharidů (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), všechny konjugovány s nosným proteinem CRM_{197}.

Rozsah onemocnění

Kojenci a děti ve věku 6 týdnů - 5 let

Podle pozorování sérotypů v Evropě provedených před uvedením přípravku Prevenar na trh se očekává, že přípravek Prevenar 13 pokryje 73-100% (v závislosti na krajině) sérotypů vyvolávajících invazivní pneumokoková onemocnění (IPD) u dětí ve věku do 5 let. V této věkové skupině zodpovídají sérotypy 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A za 15,6% až 59,7% invazivních onemocnění v závislosti na krajině, délce sledovaného období a používání přípravku Prevenar.

Akutní otitis media (AOM) je běžné dětské onemocnění různé etiologie. Bakterie mohou způsobit 60-70% klinických případů AOM. *Streptococcus pneumoniae* je jedním z nejčastějších původců bakteriální AOM na celém světě.

Přípravek Prevenar 13 pokrývá přes 90% sérotypů vyvolávajících IPD rezistentní na antibiotika.

Děti a dospívající ve věku 6 - 17 let

U dětí a dospívajících ve věku 6 – 17 let je incidence pneumokokového onemocnění nízká, avšak je zde zvýšené riziko morbidity a mortality u pacientů s přidruženými onemocněními.

Dospělí ≥ 18 let a starší pacienti
Pneumonie je nejčastějším klinickým projevem pneumokokového onemocnění u dospělých.

Hlášená incidence komunitní pneumonie (CAP) a IPD v Evropě se v různých zemích liší, zvyšuje se s věkem od 50 let a je nejvyšší u osob ve věku ≥ 65 let. *Streptococcus pneumoniae* je nejčastějším původcem CAP a předpokládá se, že je zodpovědný přibližně za 30 % všech případů CAP, které vyžadující hospitalizaci u dospělých v rozvinutých zemích.

Bakteriemická pneumonie (přibližně 80 % IPD u dospělých), bakteriémie bez ložiska a meningitida jsou nejčastějšími projevy IPD u dospělých. Podle údajů ze sledování, po zavedení přípravku Prevenar, ale před zavedením přípravku Prevenar 13 v rámci dětského očkovacího programu, mohou

být pneumokokové sérotypy obsažené v přípravku Prevenar 13 zodpovědné za nejméně 50 až 76 % (v závislosti na zemi) IPD u dospělých.

Riziko CAP a IPD u dospělých se dále zvyšuje s chronickými přidruženými onemocněními, zejména s anatomickou nebo funkční asplenií, diabetes mellitus, astmatem, chronickým onemocněním kardiovaskulárního systému, plic, ledvin nebo jater a je nejvyšší u pacientů se sníženou imunitou, jako jsou pacienti s maligními hematologickými nemocemi nebo HIV infekcí.

Klinické studie imunogenicity přípravku Prevenar 13 u kojenců, dětí a dospívajících

Protektivní účinnost přípravku Prevenar 13 proti IPD nebyla studována. Podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo hodnocení potenciální účinnosti proti IPD u kojenců a malých dětí založeno na porovnání imunitních odpovědí na sedm sérotypů společných pro přípravek Prevenar 13 a přípravek Prevenar, u nichž protektivní účinnost již byla prokázána (pro účinnost přípravku Prevenar (7-valentní) u kojenců a dětí, viz níže). Současně byly měřeny imunitní odpovědi na přidaných 6 sérotypů.

Studie s přípravkem Prevenar 13 obsahujícím konzervační prostředek fenoxyethanol (2-PE):

Bezpečnost a imunogenicita přípravku Prevenar 13 obsahujícího konzervační prostředek 2-PE (baleno ve vícedávkovém obalu) podávaného zdravým kojencům ve věku 8, 12 a 16 týdnů byla porovnána s bezpečností a imunogenicitou přípravku Prevenar 13 bez přidaného konzervačního prostředku (250 kojenců v každé skupině).

Byly porovnány imunitní odpovědi pomocí kritérií non-inferiority zahrnující porovnání procenta subjektů, které měly koncentrace sérotypově specifických anti-polysacharidů IgG v séru ≥ 0,35 μg/ml a srovnání GMC IgG jeden měsíc po základním očkování kojenců. Navíc byly porovnávány GMT OPA u subjektů očkovaných přípravkem Prevenar 13 s 2-PE nebo bez 2-PE.

Byla prokázána non-inferiorita pro podíl subjektů, u nichž se dosáhlo koncentrace IgG ≥ 0,35 μg/ml, u všech 13 sérotypů (dolní limit 97,5 % intervalu spolehlivosti (CI) pro rozdíl v procentech odpovídajících subjektů mezi skupinami byl > -10 % při 0,35 μg/ml). Navíc u všech 13 sérotypů bylo dosaženo předem definovaného kritéria non-inferiority pro GMC IgG (dolní limit 97,5 % CI poměru GMC ratio [GMR] byl větší než 0,5).

V souladu s tím byly GMT OPA podobné v obou skupinách s výjimkou sérotypu 3, který byl nižší, a sérotypu 18C, který byl vyšší, ve skupině očkované přípravkem Prevenar 13 s 2-PE.

Studie přípravku Prevenar 13 neobsahujícího konzervační prostředek 2-PE

Imunitní odpovědi u kojenců po základním očkování třemi dávkami

V mnoha evropských zemích a v USA byly provedeny klinické studie s použitím různých očkovacích schémat včetně dvou randomizovaných studií non-inferiority (v Německu při základním očkování ve 2, 3, 4 měsících [006] a v USA při základním očkování ve 2, 4, 6 měsících [004]). V těchto dvou studiích byly porovnávány pneumokokové imunitní odpovědi pomocí sady kritérií non-inferiority včetně porovnání procenta subjektů, kteří měli měsíc po základním očkování koncentrace sérotypově specifických anti-polysacharidů IgG ≥ 0,35 μg/ml a dále byly porovnány geometrické průměry koncentrací IgG (ELISA GMC) a titry funkčních protilátek (OPA) u subjektů očkovaných přípravkem Prevenar 13 a přípravkem Prevenar. U šesti přidaných sérotypů byly tyto hodnoty porovnány s nejnižší odpovědí ze všech sedmi společných sérotypů u subjektů očkovaných přípravkem Prevenar.

Výsledky porovnání non-inferiority imunitní odpovědi ve studii 006, založené na porovnání poměru kojenců, u nichž se dosáhlo koncentrace IgG anti-polysacharidu ≥ 0,35 μg/ml, jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky ve studii 004 byly podobné. Non-inferiorita přípravku Prevenar 13 (dolní limit 95% CI pro rozdíl v procentech odpovídajících subjektů mezi skupinami byl > -10% při 0,35 μg/ml) byla demonstrována u všech 7 společných sérotypů, kromě sérotypu 6B ve studii 006 a sérotypů 6B a

9V ve studii 004, které chyběly kvůli nízkým hodnotám. U všech sedmi společných sérotypů bylo dosaženo předem definovaných kritérií non-inferiority pro IgG ELISA GMC. Přípravek Prevenar 13 prokázal u 7 společných sérotypů srovnatelné, avšak mírně nižší hladiny protilátek než přípravek Prevenar. Klinický význam těchto rozdílů není znám.

Non-inferiorita byla prokázána u 6 dodatečných sérotypů v závislosti na podílu kojenců, u nichž se dosáhlo koncentrace protilátek ≥ 0,35 µg/ml a srovnání s výsledky IgG ELISA GMC ve studii 006 a byla prokázána u 5 ze 6 sérotypů s výjimkou sérotypu 3 ve studii 004. Pro sérotyp 3 byly procentní podíly příjemců přípravku Prevenar 13 se sérovým IgG ≥ 0,35 µg/ml 98,2 % (studie 006) a 63,5 % (studie 004).

Tabulka 1: Porovnání podílu subjektů, u nichž se dosáhlo koncentrace protilátek na antikapsulární polysacharidy pneumokoků IgG ≥ 0,35 µg/ml po 3. dávce základního očkování kojenců – Studie 006

Sérotypy	**Prevenar 13 % (n=282-285)**	**7valentní Prevenar % (n=277-279)**	**Rozdíl (95% CI)**
Sérotypy 7valentního přípravku Prevenar			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Dodatečné sérotypy v přípravku Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0; 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8; 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3; 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4; 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3; 16,8)

*Ze sérotypů obsažených v přípravku Prevenar měl ve studii 006 nejnižší procento odpovědi sérotyp 6B (87,1%)

Ve studiích 004 a 006 vytvořil přípravek Prevenar 13 funkční protilátky na všech 13 sérotypů obsažených ve vakcíně. Nebylo rozdílů mezi skupinami v proporci subjektů s titry OPA ≥ 1:8 u 7 společných sérotypů. Ve studiích 006 a 004 dosáhlo titru OPA ≥ 1:8 jeden měsíc po základním očkování u všech 7 společných sérotypů > 96%, resp. > 90% příjemců očkovaných přípravkem Prevenar 13.

Ve studiích 004/006 dosáhlo titru OPA ≥ 1:8 jeden měsíc po základním očkování přípravkem Prevenar 13 všech 6 přidaných sérotypů v rozmezí četnosti od 91,4% do 100% všech očkovaných jedinců. Střední geometrické titry funkčních protilátek (OPA) u sérotypů 1, 3 a 5 byly nižší, než titry všech ostatních přidaných sérotypů; klinický význam tohoto pozorování pro protektivní účinnost není znám.

Imunitní odpovědi po základním očkování dvěma dávkami u kojenců

Imunogenicita po dvou dávkách základní série u kojenců byla dokumentována ve čtyřech studiích. Podíl kojenců, kteří dosáhli IgG koncentrace pneumokokových antikapsulárních polysacharidů ≥ 0,35 µg/ml jeden měsíc po druhé dávce, se pohyboval mezi 79,6% až 98,5% u 11 ze 13 sérotypů obsažených ve vakcíně. Nižší podíly kojenců dosáhly této prahové koncentrace protilátek na sérotypy 6B (27,9% až 57,3%) a 23F (55,8 % až 68,1%) ve všech studiích s režimem podávání ve 2. a 4. měsíci v porovnání s 58,4% u sérotypu 6B a 68,6% u sérotypu 23F ve studiích s režimem podávání ve 3. a 5. měsíci. Po přeočkování byly imunitní odpovědi všech sérotypů včetně 6B a 23F konzistentní s adekvátními odpověďmi po základním očkování dvěma dávkami. V klinické studii ve Velké Británii

byly odpovědi funkčních protilátek (OPA) po základním očkování ve věku 2 a 4 měsíce a po přeočkování ve věku 12 měsíců porovnatelné pro všechny sérotypy včetně 6B a 23F v obou ramenech studie, tj. po podávání přípravku Prevenar a přípravku Prevenar 13. U příjemců očkovaných přípravkem Prevenar 13 byl podíl reagujících jedinců s titry OPA ≥ 1:8 po základním očkování kojenců minimálně 87%, a po přeočkování minimálně 93%. Střední geometrické titry funkčních protilátek (OPA) u sérotypů 1, 3 a 5 byly nižší, než titry všech ostatních přidaných sérotypů; klinický význam tohoto pozorování není znám.

Odpovědi na přeočkování po základním očkování dvěma dávkami a třemi dávkami u kojenců

Po přeočkování se hladiny protilátek u všech 13 sérotypů zvýšily v porovnání s koncentracemi před přeočkováním. Po přeočkování byly u 12 sérotypů koncentrace protilátek vyšší než po základním očkování kojenců. Tato pozorování jsou konzistentní s adekvátním „primingem“ (vyvoláním imunologické paměti). Imunitní odpověď pro sérotyp 3 nebyla po přeočkování zvýšena nad hladiny pozorované po očkování provedeném u kojenců; klinická relevance tohoto pozorování ohledně indukce imunitní paměti na sérotyp 3 není známa.

Protilátkové odpovědi po přeočkování kojenců po základním očkování dvěma dávkami nebo třemi dávkami byly porovnatelné u všech 13 sérotypů vakcíny.

Odpovídající zrychlené (catch-up) imunizační schéma (popsané v bodu 4.2) u dětí ve věku 7 měsíců až 5 let vedlo u všech 13 sérotypů k hladinám protilátek antikapsulárních polysacharidů IgG, které byly přinejmenším srovnatelné s hladinami po základním očkování kojenců třemi dávkami.

Přetrvávání protilátek a imunologická paměť byly hodnoceny ve studii u zdravých dětí, kterým byla aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13 nejméně 2 roky poté, kdy byly dříve očkovány buď 4 dávkami přípravku Prevenar, 3 dávkami základní očkovací série přípravku Prevenar u kojenců, následovaná očkováním přípravkem Prevenar 13 ve věku 12 měsíců nebo 4 dávkami přípravku Prevenar 13.

Jedna dávka přípravku Prevenar 13 u dětí ve věku přibližně 3,4 roky bez ohledu na předchozí průběh očkování přípravkem Prevenar nebo přípravkem Prevenar 13 vyvolala robustní protilátkovou odpověď jak u 7 společných sérotypů, tak u 6 přidaných sérotypů přípravku Prevenar 13.

Údaje ze sledování pneumokokových onemocnění po zavedení sedmivalentního přípravku Prevenar v roce 2000 neprokázaly, že by imunita získaná po očkování přípravkem Prevenar u kojenců časem poklesla.

Předčasně narozené děti

Bezpečnost a imunogenicita přípravku Prevenar 13 podávaného ve věku 2, 3, 4 a 12 měsíců byla hodnocena přibližně u 100 předčasně narozených dětí (střední odhadovaná doba těhotenství 31 týdnů; rozsah 26 až 36 týdnů) a porovnána přibližně se 100 dětmi narozenými v řádném termínu (střední odhadovaná doba těhotenství 39 týdnů, rozsah 37 až 42 týdnů).

Imunitní reakce u předčasně narozených dětí a dětí narozených v řádném termínu byly porovnávány podle podílu pacientů dosahujících 1 měsíc po základním očkování kojenců koncentrace protilátek IgG vážících se na pneumokokové polysacharidy ≥ 0,35 µg/ml, tedy metodou vycházející z doporučení WHO, která byla použita k porovnání imunogenicity přípravku Prevenar 13 s přípravkem Prevenar.

U více než 85 % pacientů byla 1 měsíc po základním očkování kojenců dosažena koncentrace protilátek IgG vážících se na pneumokokové polysacharidy vyšší než 0,35 µg/ml, mimo sérotypu 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) a 6B (72,7 %) ve skupině předčasně narozených dětí. U těchto tří sérotypů byl podíl předčasně narozených dětí reagujících na očkování významně nižší než v případě dětí narozených v řádném termínu. Přibližně jeden měsíc po dávce pro batolata byl podíl pacientů v obou skupinách dosahujících stejného limitu koncentrace protilátek vyšší než 97 % s výjimkou sérotypu 3

(71 % u předčasně narozených dětí a 79 % u dětí narozených v řádném termínu). Není známo, zda u předčasně narozených dětí dochází k tvorbě imunologické paměti pro všechny sérotypy. Obecně byly sérotypově specifické IgG GMC u předčasně narozených dětí nižší než u dětí narozených v řádném termínu.

Po základním očkování kojenců byly OPA GMT u předčasně narozených dětí ve srovnání s dětmi narozenými v řádném termínu obdobné s výjimkou sérotypu 5, u kterého byly nižší u předčasně narozených dětí. OPA GMT po dávce pro batolata vztažené k hodnotám po základním očkování kojenců byly obdobné či nižší u 4 sérotypů (4,14,18C a 19F) a statisticky signifikantně vyšší pro 6 z 13 sérotypů (1, 3, 5, 7F, 9V a 19A) u předčasně narozených dětí v porovnání 10 z 13 sérotypů (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A a 23F) u dětí narozených v řádném termínu.

Děti (ve věku 12-59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní)

Po podání jedné dávky přípravku Prevenar 13 dětem (ve věku 12-59 měsíců), které byly imunizovány kompletním schématem přípravku Prevenar (7valentní) (buď 2 nebo 3 dávkami základního očkování plus přeočkování), byl podíl těch, které dosáhly sérových hladin IgG ≥0,35µg/ml a OPA titrů ≥1:8, alespoň 90 %. Nicméně 3 (sérotypy 1, 5 a 6A) z 6 přidaných sérotypů vykázaly nižší IgG GMC a OPA GMT ve srovnání s dětmi, kterým byla dříve aplikována alespoň jedna dávka přípravku Prevenar 13. Klinický význam nižších GMCs a GMT není v současné době znám.

Dříve neočkované děti (ve věku 12 – 23 měsíců)

Studie neočkovaných dětí (ve věku 12 – 23 měsíců) přípravkem Prevenar (7valentní) prokázala, že jsou potřebné 2 dávky k dosažení sérové koncentrace IgG u 6B a 23F podobné těm, které byly vyvolány 3 dávkami základní očkovací série u kojenců.

Děti a dospívající ve věku 5 – 17 let

V otevřené studii u 592 zdravých dětí a dospívajících včetně těch, které mají astma (17,4%) a mohou být predisponováni k pneumokokovým infekcím, vyvolal přípravek Prevenar 13 imunitní odpověď na všech 13 sérotypů. Jedna dávka přípravku Prevenar 13 byla podána dětem ve věku 5 – 10 let, které byly dříve imunizované alespoň jednou dávkou přípravku Prevenar, a dětem a dospívajícím ve věku 10 – 17 let, které nebyly dříve nikdy očkované pneumokokovou vakcínou.

V obou skupinách, u dětí ve věku 5 – 10 let a u dětí a dospívajících ve věku 10 – 17 let byla imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 non-inferiorní ve srovnání s přípravkem Prevenar vůči 7 společným sérotypům a ve srovnání s přípravkem Prevenar 13 vůči 6 dalším sérotypům při porovnání s imunitní odpovědí po čtvrté dávce u kojenců očkovaných ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců, měřeno pomocí sérových IgG.

U dětí a dospívajících ve věku 10 – 17 let byly OPA GMT 1 měsíc po vakcinaci noninferiorní vůči OPA GMT u skupiny ve věku 5 – 10 let u 12 ze 13 sérotypů (mimo sérotyp 3).

Imunitní odpovědi po subkutánním podání

Subkutánní podání přípravku Prevenar 13 bylo hodnoceno ve studii bez komparátorů u 185 zdravých japonských kojenců a dětí, kterým byly aplikovány 4 dávky ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců. Studie prokázala, že bezpečnost a imunogenicita byly obecně srovnatelné s pozorováními ve studiích s intramuskulární aplikací.

Účinnost přípravku Prevenar 13

Invazivní pneumokokové onemocnění

Údaje zveřejněné institucí Public Health England ukázaly, že čtyři roky po zavedení přípravku Prevenar v podobě základního očkování kojenců dvěma dávkami s posilovací dávkou ve druhém roce

života a při 94% proočkovanosti došlo v Anglii a Walesu k 98% (95% CI 95; 99) snížení výskytu onemocnění vyvolaných 7 sérotypy obsaženými ve vakcíně. Během následujících čtyř let po přechodu na přípravek Prevenar 13 došlo k dalšímu snížení incidence IPD způsobených 7 sérotypy obsaženými v přípravku Prevenar v rozmezí od 76 % u dětí ve věku do 2 let do 91 % u dětí ve věku 5–14 let. Sérotypově specifická snížení pro každý z 5 přidaných sérotypů v přípravku Prevenar 13 (nebyly pozorovány žádné případy IPD vyvolané sérotypem 5) podle věkových skupin jsou uvedena v tabulce 2 a u dětí ve věku do 5 let se pohybovala v rozmezí od 68 % (sérotyp 3) do 100 % (sérotyp 6A). Významná snížení incidence byla rovněž pozorována u starších věkových skupin, které nebyly přípravkem Prevenar 13 očkovány (nepřímý účinek).

Tabulka 2: Sérotypově specifický počet případů a snížení incidence IPD v období 2013/14 v porovnání s obdobím 2008/09-2009/10 (2008/10) podle věku v Anglii a Walesu

	Věk < 5 let			**Věk 5–64 let**			**Věk ≥ 65 let**		
	2008–10§	2013/14§	% snížení incidence (95% CI*)	2008–10§	2013/14§	% snížení incidence (95% CI*)	2008–10§	2013/14§	% snížení incidence (95% CI*)
Dodatečné sérotypy obsažené v přípravku Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**

§ Upraveno podle podílu sérotypizovaných vzorků, chybějících údajů o věku, jmenovatele v porovnání s obdobím 2009/10 a podle trendu všech invazivních pneumokokových onemocnění až do období 2009/10 (po němž nebyla žádná úprava podle trendu použita).

* 95% CI při uplatnění intervalů v Poissonově procesu založených na nadhodnoceném rozptylu 2;·v modelaci dat z období 2000–2006 týkajících se všech IPD před zavedením přípravku Prevenar pozorován 1.

** $p<0,005$ pro pokrytí sérotypu 6A, kde $p=0,002$.

Otitis media (OM)

Ve zveřejněné studii provedené v Izraeli byl vliv přípravku Prevenar 13 na OM zdokumentován při použití základního očkování 2 dávkami plus přeočkování ve druhém roce života v rámci systému aktivní surveillance na základě kultivace tekutiny ze středního ucha po paracentéze bubínku u izraelských dětí s OM ve věku do 2 let.

Po zavedení přípravku Prevenar a následně přípravku Prevenar 13 se incidence snížila z 2,1 na 0,1 případů na 1 000 dětí (95%) u sérotypů obsažených v přípravku Prevenar a sérotypu 6A a incidence se snížila z 0,9 na 0,1 případů na 1 000 dětí (89%) u přidaných sérotypů 1, 3, 5, 7F a 19A v přípravku Prevenar 13. Celková roční pneumokoková incidence OM se snížila z 9,6 na 2,1 případů na 1 000 dětí (78%) v období mezi červencem 2004 (před uvedením přípravku Prevenar) a červnem 2013 (po uvedení přípravku Prevenar 13).

Pneumonie

V multicentrické observační studii, která byla provedena ve Francii a porovnávala období před přechodem z přípravku Prevenar na přípravek Prevenar 13 a po něm, bylo na odděleních lékařské pohotovosti zjištěno 16% (2060 na 1725 případů) snížení všech případů komunitní pneumonie (CAP) u dětí ve věku od 1 měsíce do 15 let. Došlo k 53% (167 na 79 případů) ($p<0,001$) snížení případů CAP s pleurálním výpotkem a 63% (64 na 24 případů) ($p<0,001$) snížení mikrobiologicky potvrzených případů pneumokokové CAP. Celkový počet případů CAP vyvolaných 6 přidanými sérotypy obsaženými ve vakcíně přípravku Prevenar 13 se ve druhém roce po zavedení přípravku Prevenar 13 snížil z 27 na 7 izolátů (74%).

Snížení případů pneumonie jakéhokoliv původu bylo nejvýraznější u mladších očkovaných věkových skupin s poklesem o 31,8 % (757 na 516 případů) a o 16,6 % (833 na 695 případů) ve věkových skupinách < 2 roky a 2 až 5 let. Incidence u starších převážně neočkovaných dětí (>5 let) se nezměnila po dobu trvání studie.

V systému průběžné surveillance (2004 až 2013) dokumentující vliv přípravku Prevenar a následně přípravku Prevenar 13 na CAP u dětí ve věku do 5 let v jižním Izraeli, které dostaly základní očkování 2 dávkami plus přeočkování ve druhém roce života, bylo po zavedení přípravku Prevenar 13 dosaženo 68% (95% CI 73; 61) snížení ambulantních návštěv a 32% (95% CI 39; 22) snížení hospitalizací z důvodu alveolární CAP v porovnání s obdobím před zavedením přípravku Prevenar.

Vliv na nazofaryngeální nosičství

Změny v nazofaryngeálním nosičství (NP) pneumokokových sérotypů po zavedení přípravku Prevenar (7valentní) a následně přípravku Prevenar 13 byly hodnoceny v surveillance studii sledující děti s akutními otitidami ve Francii. Přípravek Prevenar 13 signifikantně snížil celkové NP nosičství 6 dodatečných sérotypů (a sérotypu 6C) a taktéž NP nosičství sérotypů 6C, 7F, 19A jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar. Snížení nosičství bylo také zaznamenáno u sérotypu 3 (2,5% vs. 1,1%; $p= 0,1$). Nosičství sérotypů 1 a 5 nebylo pozorováno.

Účinnost pneumokokové konjugované vakcíny na nazofaryngeální nosičství byla studována v randomizované dvojitě zaslepené studii, ve které byli kojenci očkováni přípravkem Prevenar 13 nebo přípravkem Prevenar (7valentní) ve věku 2, 4, 6 a 12 měsíců v Izraeli. Přípravek Prevenar 13 signifikantně snížil celkový počet nově zjištěných NP akvizicí 6 dodatečnými sérotypy (a sérotypem 6C) a sérotypy 1, 6A, 6C, 7F, 19A jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar. Snížení u sérotypu 3 nebylo zaznamenáno a u sérotypu 5 byla kolonizace příliš vzácná, aby se mohl posoudit vliv. U 6 ze 7 zbývajících společných sérotypů byla pozorována podobná míra NP akvizice u obou očkovaných skupin; signifikantní snížení bylo pozorováno u sérotypu 19F.

V této studii bylo prokázáno snížení sérotypů S. pneumoniae 19A, 19F a 6A necitlivých k řadě antibiotik. Snížení se pohybovalo mezi 34% a 62% v závislosti na sérotypu a antibiotiku.

Protektivní účinnost přípravku Prevenar (7valentní vakcína) u kojenců a dětí

Účinnost 7valentní vakcíny Prevenar byla hodnocena ve dvou hlavních studiích - ve studii „Northern California Kaiser Permanente“ (NCKP) a ve studii „Finnish Otitis Media“ (FinOM). Obě studie byly randomizované dvojitě zaslepené aktivně kontrolované, kde byli kojenci randomizováni a dostávali buď přípravek Prevenar nebo kontrolní vakcínu (NCKP, vakcína proti meningitidě, vyvolané sérotypy skupiny C, konjugovaná s CRM [MnCC]; FinOM, vakcína proti hepatitidě B) v sérii sestávající ze čtyř dávek podaných ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců. Výsledky účinnosti z těchto studií (pro invazivní pneumokoková onemocnění, pneumonii a akutní otitis media) jsou prezentovány v následující tabulce (Tabulka 3).

Tabulka 3: Souhrn účinnosti 7valentního přípravku Prevenar[1]			
Test	**n**	**VE**[2]	**95% CI**
NCKP: IPD vyvolaná sérotypy obsaženými ve vakcíně[3]	30,258	97%	85, 100
NCKP: Klinická pneumonie s rtg nálezem	23,746	35%	4,56
NCKP: Akutní otitis media (AOM)[4] Epizody celkem Rekurentní AOM (3 epizody za 6 měsíců nebo 4 epizody za 1 rok) Rekurentní AOM (5 epizod za 6 měsíců nebo 6 epizod za 1 rok) Zavedení tympanostomických trubiček	23,746	 7% 9% 23% 20%	 4,10 3,15 7,36 2,35
FinOM: AOM Epizody celkem	1,662	 6%	 -4, 16
Všechny pneumokokové AOM		34%	21, 45
AOM vyvolané sérotypy obsaženými ve vakcíně		57%	44, 67
[1]Podle protokolu [2]Účinnost vakcíny [3]Říjen 1995 až 20. duben 1999 [4]Říjen 1995 až 30. duben 1998			

Účinnost přípravku Prevenar (7valentní)

Účinnost (přímý i nepřímý účinek) 7valentní vakcíny Prevenar proti pneumokokovým onemocněním byla hodnocena v základních imunizačních schématech kojenců třemi a dvěma dávkami vždy s následným přeočkováním (Tabulka 4). Po následujícím širokém používání přípravku Prevenar došlo ke konzistentnímu a podstatnému snížení incidence případů IPD.

Ve Velké Británii byla odhadovaná sérotypově specifická účinnost pro očkování 2 dávkami ve věku do 1 roku při použití screeningové metody 66 % (-29, 91 %) pro sérotyp 6B, a 100 % (25, 100 %) pro sérotyp 23F.

Tabulka 4. Souhrn účinností 7valentního přípravku Prevenar proti invazivním pneumokokovým onemocněním			
Země (rok zavedení)	**Doporučené schéma**	**Pokles nemocnosti (%)**	**95% CI**
Velká Británie (Anglie & Wales)[1] (2006)	2., 4., + 13. měsíc	Sérotypy obsažené ve vakcíně: Dvě dávky ve věku do 1 roku: 85%	49, 95%
USA (2000) Děti < 5[2] Osoby ≥ 65[3]	2., 4., 6., + 12.-15. měsíc	 Sérotypy obsažené ve vakcíně: 98% Všechny sérotypy: 77% Sérotypy obsažené ve vakcíně: 76% Všechny sérotypy: 38%	 97, 99% 73, 79% NA NA
Kanada (Quebec)[4] (2004)	2., 4., + 12. měsíc	Všechny sérotypy: 73% Sérotypy obsažené ve vakcíně: Série 2 dávek kojencům: 99%	NA 92, 100%

		Úplné schéma:100%	82, 100%
[1]Děti < 2 roky. Vypočítaná účinnost vakcíny k červnu 2008 (Broome metoda). [2]2005 údaje. [3]2004 údaje. [4]Děti < 5 let. Leden 2005 až prosinec 2007. Dosud není k dispozici účinnost pro úplné rutinní schéma očkování 2+1.			

Akutní otitis media

Od zavedení přípravku Prevenar do národního imunizačního programu ve schématu 3+1 byla také sledována jeho účinnost proti akutní otitis media (AOM) a pneumonii. V retrospektivním vyhodnocení rozsáhlé databáze pojišťovny v USA u dětí do 2 let byly návštěvy kvůli AOM redukovány o 42,7% (95% CI, 42,4-43,1%), a preskripce na AOM o 41,9% v porovnání s hodnotami před uvedením na trh (2004 vs. 1997-99). V podobné analýze byly pro všechny případy pneumonie hospitalizace sníženy o 52,4% a ambulantní návštěvy o 41,1%. Pro specificky identifikované případy pneumokokové pneumonie u dětí do 2 let bylo pozorováno snížení hospitalizací o 57,6% a ambulantních návštěv o 46,9% v porovnání s hodnotami před uvedením na trh (2004 vs. 1997-99). Třebaže z observačních analýz tohoto typu nelze vyvodit přímou kauzální účinnost, tyto nálezy svědčí o tom, že přípravek Prevenar hraje důležitou roli při snižování zátěže slizničních onemocnění (AOM a pneumonie) v cílové populaci.

Studie účinnosti u dospělých ve věku 65 let a starších

Účinnost proti ve vakcíně obsaženému typu (VT) pneumokokové CAP a IPD byla hodnocena v rozsáhlé randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) prováděné v Nizozemí. Jedna dávka očkování buď přípravkem Prevenar 13, nebo placebem byla podána 84 496 pacientům ve věku 65 let a starším, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1.

Do studie CAPiTA byli zařazeni dobrovolníci ve věku ≥ 65 let, jejichž demografické a zdravotní údaje se mohou lišit od údajů pacientů, pro které se požaduje očkování.

První epizoda pneumonie potvrzené rentgenovým vyšetřením hrudníku, která vyžadovala hospitalizaci, byla zjištěna přibližně u 2 % této populace (n=1814 subjektů), z nichž v 329 případech šlo o potvrzenou pneumokokovou CAP a ve 182 případech šlo o VT pneumokokovou CAP v populaci léčené podle protokolu a upravené populaci přiřazené k léčbě (mITT).

Účinnost byla rovněž prokázána v primárních a sekundárních cílových parametrech u populace léčené podle protokolu (Tabulka 5).

Tabulka 5: Účinnost vakcíny (VE) v primárních a sekundárních cílových parametrech studie CAPiTA (populace léčená podle protokolu)

Cílový parametr účinnosti	**Případy**			**VE (%) (95,2% CI)**	**p-hodnota**
	Celkem	**Skupina Prevenar 13**	**Skupina placeba**		
Primární cílový parametr					
První epizoda potvrzené VT pneumokokové CAP	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
Sekundární cílové parametry					

Tabulka 5: Účinnost vakcíny (VE) v primárních a sekundárních cílových parametrech studie CAPiTA (populace léčená podle protokolu)					
První epizoda potvrzené NB/NI[1] pneumokokové CAP vakcínového typu	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
První epizoda VT IPD[2]	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
[1]NB/NI – nebakteriemická/neinvazivní [2]VT IPD – invazivní pneumokokové onemocnění vakcínového typu					

Protektivní účinnost proti první epizodě VT pneumokokové CAP, NB/NI VT pneumokokové CAP a VT IPD trvala po celou dobu 4leté studie.

Studie nebyla navržena k prokázání účinnosti v podskupinách a počet subjektů ve věku ≥ 85 let nebyl dostatečný k prokázání účinnosti v této věkové skupině.

K odhadu následujících výsledků u klinické CAP (definované ve studii CAPiTA a založené na klinických nálezech bez ohledu na radiologické infiltráty nebo etiologické potvrzení) v rámci veřejného zdraví byla použita analýza *post hoc*: účinnost vakcíny (VE), snížení míry výskytu (IRR) a potřebný počet očkovaných (NNV) (Tabulka 6).

IRR, označované také jako výskyt onemocnění, kterému lze vakcínou předejít, je počet případů onemocnění, kterým lze vakcínou předejít, na 100 000 osoboroků pozorování.

V tabulce 6 parametr NNV kvantifikuje počet osob, které musí být naočkovány, aby se předešlo jednomu případu klinické CAP.

Tabulka 6: Účinnost vakcíny (VE) proti klinické CAP*							
	Epizody		**Účinnost vakcíny[1] % (95% CI) (1stranná p-hodnota)**	**Výskyt na 100 000 osoboroků pozorování (PYO)**		**Snížení míry výskytu[2] (95% CI)**	**Potřebný počet očkovaných[3]**
	Prevenar 13	**Placebo**		**Prevenar 13**	**Placebo**		
Analýza všech epizod	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analýza první epizody	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378
* Pacienti s nejméně 2 následujícími příznaky: kašel; hnisavé sputum, teplota > 38 °C nebo < 36,1 °C; pneumonie (nálezy při vyšetření poslechem); leukocytóza; hodnota C-reaktivního proteinu > 3násobek horního limitu normálu; hypoxemie s paricálním tlakem kyslíku < 60 mmHg při dýchání pokojového vzduchu. [1] K výpočtu VE se použil Poissonův regresní model s náhodnými účinky. [2] IRR se vypočítává na 100 000 osoboroků pozorování jako výskyt ve skupině s placebem minus výskyt ve skupině s vakcínou a byl matematicky roven VE × výskyt ve skupině s placebem. [3] Na základě 5letého trvání ochrany. NNV nepředstavuje četnost, nýbrž počet případů, kterým se podařilo předejít po naočkování uvedeného počtu osob. NNV v sobě také zahrnuje délku hodnocení nebo dobu trvání ochrany a vypočítává se jako 1 děleno výsledkem IRR a dobou trvání ochrany (nebo délkou hodnocení) (= 1 / (IRR × délka trvání).							

Studie imunogenicity u dospělých ≥ 18 let a starších pacientů

U dospělých nebyl definován protektivní práh koncentrace specifických IgG protilátek vázajících sérotypově specifické polysacharidy pneumokoku. Ve všech stěžejních klinických studiích bylo jako náhradní kritérium ke zhodnocení potenciální účinnosti proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění a proti pneumonii použita sérotypově specifická opsonofagocytární assay (OPA). Byly vypočítány střední geometrické titry OPA (GMT) měřené 1 měsíc po očkování. Titry OPA jsou vyjádřeny jako reciproční hodnota nejvyššího ředění séra, které snižuje přežití pneumokoků nejméně o 50%.

Stěžejní klinické studie přípravku Prevenar 13 byly navrženy tak, aby prokázaly, že funkční protilátková odpověď OPA pro 13 sérotypů je rovnocenná a pro některé sérotypy lepší ve srovnání s registrovanou 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou u 12 společných sérotypů [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] jeden měsíc po aplikaci vakcíny. Odpověď na sérotyp 6A, který je unikátní pro Prevenar 13, byla zhodnocena prokázáním 4násobného zvýšení specifických titrů OPA ve srovnání s hodnotami před očkováním.

Pět klinických studií, které hodnotily imunogenicitu přípravku Prevenar 13 u různých věkových skupin v rozmezí od 18-95 let, bylo provedeno v Evropě a v USA. Klinické studie přípravku Prevenar 13 poskytují údaje o imunogenicitě u dospělých ve věku 18 let a starších, včetně dospělých ve věku 65 let a starších, kteří byli dříve očkováni jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, a to 5 let před zařazením do studie. Každá klinická studie zahrnovala zdravé dospělé a imunokompetentní dospělé se stabilním základním onemocněním, o kterém bylo známo, že je predispozicí k pneumokokovým infekcím (tj. chronická kardiovaskulární onemocnění, chronické plicní onemocnění, včetně astmatu, renální onemocnění a diabetes mellitus, chronické onemocnění jater, včetně alkoholického onemocnění jater) a dospělí s rizikovými faktory, jako jsou kouření a nadměrné užívání alkoholu.

Imunogenicita a bezpečnost přípravku Prevenar 13 byla prokázána u dospělých ve věku 18 let a starších včetně těch, kteří byli dříve očkováni pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Dospělí, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou

V přímé (head-to head) srovnávací klinické studii provedené u dospělých ve věku 60-64 let byla subjektům aplikována jedna dávka buď přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Ve stejné studii byla jiné skupině dospělých ve věku 50-59 let a další skupině dospělých ve věku 18-49 let aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Tabulka 7 porovnává OPA GMT 1 měsíc po aplikaci osobám ve věku 60-64 let, kterým byla podána jedna dávka přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína a osobám ve věku 50-59 let, kterým byla podána jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Tabulka 7: OPA GMT u dospělých ve věku 60-64 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPSV23) a u dospělých ve věku 50-59 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13[a,b,c]

	Prevenar 13	**Prevenar 13**	**PPSV23**	**Prevenar 13 50-59 let versus 60-64 let**		**Prevenar 13 versus PPSV23, 60-64 let**	
	50-59 let n=350-384	**60-64 let n=359-404**	**60-64 let n=367-402**				
Sérotyp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A[†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)

Tabulka 7: OPA GMT u dospělých ve věku 60-64 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPSV23) a u dospělých ve věku 50-59 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13[a,b,c]

14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

[a]Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5[a].
[b] Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.
[c] Pro sérotyp 6A, který je unikátní pro přípravek Prevenar 13, statisticky signifikantně vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 2.

U dospělých ve věku 60-64 let byly OPA GMT přípravku Prevenar 13 rovnocenné s OPA GMT stanovenými pro 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu pro 12 sérotypů společných pro obě vakcíny. Pro 9 sérotypů byly titry OPA statisticky signifikantně vyšší u osob očkovaných přípravkem Prevenar 13.

U dospělých ve věku 50-59 let byly OPA GMT pro všech 13 sérotypů rovnocenné k odpovědi na přípravek Prevenar 13 u dospělých ve věku 60-64 let. Pro 9 sérotypů dospělí ve skupině 50-59 let vykazovali statisticky signifikantně vyšší odpovědi než dospělí ve věku 60-64 let.

U všech dospělých ≥ 50 let, kterým byla aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13, byly titry OPA u sérotypu 6A signifikantně vyšší než u dospělých ≥ 60 let, kterým byla aplikována jedna dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty:

	Výchozí hodnoty OPA GMT	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ve věku 50-59 let, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 45	20 až 1234
Dospělí ve věku 60-64 let, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 37	19 až 733

Tabulka 8 ukazuje OPA GMT 1 měsíc po jedné dávce přípravku Prevenar 13 u dospělých ve věku 18-49 let v porovnání s dospělými ve věku 60-64 let.

Tabulka 8: OPA GMT u dospělých ve věku 18-49 let a 60-64 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13[a,b]				
	18-49 let n=836-866	**60-64 let n=359-404**	**18-49 let versus 60-64 let**	
Sérotyp	GMT[b]	GMT[b]	GMR	(95% CI[c])
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

[a] Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5.
[b] Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.
[c] Intervaly spolehlivosti (CI) pro poměr jsou zpětné transformace intervalu spolehlivosti na základě Studentova t-rozdělení pro rozdíl průměrů logaritmických hodnot.

U dospělých ve věku 18-49 let byly OPA GMT pro všech 13 sérotypů rovnocenné k odpovědi na přípravek Prevenar 13 u dospělých ve věku 60-64 let.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty.

	Výchozí hodnoty OPA GMT	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ve věku 18-49 let, kteří nebyli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 186	23 až 2948

Dospělí, kteří byli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou

Imunitní odpovědi přípravku Prevenar 13 a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny byly porovnány v přímé srovnávací klinické studii u dospělých ve věku ≥ 70 let, kterým byla aplikována jedna dávka pneumokokové polysacharidové vakcíny nejméně 5 let před očkováním v rámci studie.

Tabulka 9 porovnává OPA GMT 1 měsíc po aplikaci dávky u dospělých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou ve věku ≥ 70 let, kterým byla podána jedna dávka buď přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína.

Tabulka 9- OPA GMT u dospělých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou ve věku ≥ 70, kterým byl aplikován buď přípravek Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína *(*PPSV23)[a,b,c]

	Prevenar 13 n=400-426	**PPSV23 n=395-445**	**Prevenar 13 OPA GMT versus PPSV23**	
Sérotyp	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A[†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

[a]Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5[a].
[b] Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.
[c] Pro sérotyp 6A, který je unikátní pro přípravek Prevenar 13, statisticky signifikantně vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 2.

U dospělých očkovaných pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně 5 let před klinickou studií, byly OPA GMT přípravku Prevenar 13 rovnocenné k odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu pro celkem 12 sérotypů. V této studii byly navíc prokázány statisticky signifikantně vyšší OPA GMT pro celkem 10 z 12 sérotypů. Imunitní odpovědi na sérotyp 6A byly statisticky signifikantně vyšší po očkování přípravkem Prevenar 13 než po očkování 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 u dospělých ve věku 70 let a starších, kteří byli očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně 5 let před vstupem do studie, se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty:

	Hodnoty OPA GMT při vstupu	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ≥ 70 let očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně před 5 lety	9 až 122	18 až 381

Imunitní odpovědi u speciálních populací

U jedinců s následujícími zdravotními stavy je zvýšené riziko pneumokokového onemocnění. Klinický význam hladin protilátek vyvolaných přípravkem Prevenar 13 u těchto zvláštních populací není znám.

Srpkovitá anémie

Ve Francii, Itálii, Velké Británii, Spojených státech amerických, Libanonu, Egyptě a Saúdské Arábii byla provedena otevřená jednoramenná studie se dvěma dávkami přípravku Prevenar 13 podávanými s odstupem 6 měsíců 158 dětem a dospívajícím ve věku ≥ 6 až < 18 let se srpkovitou anémií, dříve očkovanými jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Po prvním očkování vyvolal přípravek Prevenar 13 hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT, které byly statisticky významně vyšší než hladiny před očkováním. Po druhé dávce byly imunitní reakce srovnatelné s reakcemi po první dávce. Rok po

druhé dávce byly hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT vyšší než hladiny před první dávkou přípravku Prevenar 13, mimo IgG GMC sérotypů 3 a 5, které byly číselně podobné.

Další data týkající se imunogenicity přípravku Prevenar (7valentního): děti se srpkovitou anémií

Imunogenicita přípravku Prevenar byla zkoumána v otevřené multicentrické studii u 49 dětí se srpkovitou anémií. Děti byly očkovány přípravkem Prevenar (tři dávky s odstupem jednoho měsíce od věku 2 měsíců), 46 dětem byla podána také 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína ve věku 15 až 18 měsíců. Po základním očkování mělo 95,6 % pacientů protilátky na úrovni 0,35 μg/ml u všech sedmi sérotypů obsažených v přípravku Prevenar. Po očkování polysacharidovou vakcínou byl pozorován významný vzestup koncentrace protilátek proti těmto sedmi sérotypům, což naznačuje dobře vytvořenou imunologickou paměť.

Infekce HIV

Děti a dospělí, kteří nebyli dříve očkováni pneumokokovou vakcínou

Děti a dospělí s HIV infekcí s ≥ než 200 buňkami CD4 v mikrolitru krve (průměr 717,0 buněk v mikrolitru), s virovou náloží < 50 000 kopií viru v mililitru krve (průměr 2090,0 kopií v mililitru), bez aktivní nemoci související s onemocněním AIDS, kteří nebyli dříve očkováni pneumokokovou vakcínou, dostali 3 dávky přípravku Prevenar 13. Podle obecného doporučení byla následně podána jednorázová dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny. Vakcíny byly podávány v měsíčních intervalech. Jeden měsíc po každé dávce vakcíny byly zhodnoceny imunitní odpovědi u 259-270 subjektů. Po první dávce vyvolal přípravek Prevenar 13 hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT, které byly statisticky významně vyšší než hladiny před očkováním. Po druhé a třetí dávce přípravku Prevenar 13 byly imunitní odpovědi podobné nebo vyšší v porovnání s reakcemi po první dávce.

Dospělí, kteří byli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou

Imunitní reakce byly hodnoceny u 259 dospělých s HIV infekcí starších 18 let s ≥ než 200 buňkami CD4 v mikrolitru krve (průměr 609,1 buněk v mikrolitru), s virovou náloží < 50 000 kopií viru v mililitru krve (průměr 330,6 kopií v mililitru), bez aktivní nemoci související s onemocněním AIDS) dříve očkovaných 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou aplikovanou nejméně 6 měsíců před zařazením do studie. Pacientům byly podány tři dávky přípravku Prevenar 13 – při zařazení do studie a poté 6 a 12 měsíců po první dávce přípravku Prevenar 13. Jeden měsíc po každé dávce přípravku Prevenar 13 byly zhodnoceny imunitní odpovědi u 231-255 subjektů. Po první dávce vyvolal přípravek Prevenar 13 hladiny protilátek měřené pomocí IgG GMC a OPA GMT, které byly statisticky významně vyšší než hladiny před očkováním. Po druhé a třetí dávce přípravku Prevenar 13 byly imunitní reakce srovnatelné nebo vyšší v porovnání s reakcemi po první dávce. 162 subjektů ve studii bylo dříve očkováno jednou dávkou 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, 143 subjektů 2 dávkami a 26 subjektů vice než 2dávkami 23valentní polysacharidové vakcíny. U pacientů, kterým byly podány dvě nebo více předchozích dávek 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, se projevila podobná imunitní reakce jako u pacientů, kterým byla podána jediná předchozí dávka.

Transplantace hematopoetických kmenových buněk

Dospělí a děti po alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) ve věku od 2 let s úplnou hematologickou remisí základního onemocnění nebo s velmi dobrou částečnou remisí v případě lymfomu a myelomu dostali tři dávky přípravku Prevenar 13 s intervalem alespoň jeden měsíc mezi dávkami. První dávka byla podána ve třetím až šestém měsíci po HSCT. Čtvrtá (posilující) dávka přípravku Prevenar 13 byla podána 6 měsíců po třetí dávce. Podle obecného doporučení byla jednorázová dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny podána 1 měsíc po čtvrté dávce přípravku Prevenar 13. Jeden měsíc po každé dávce vakcíny byly zhodnoceny imunitní odpovědi měřené pomocí IgG GMC u 168-211 subjektů. Prevenar 13 vyvolal zvýšené hladiny protilátek po každé dávce přípravku Prevenar 13. Imunitní odpovědi po čtvrté dávce přípravku

Prevenar 13 se významně zvýšily u všech sérotypů ve srovnání se stavem po třetí dávce. Titry funkčních protilátek (titry OPA) nebyly v této studii měřeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jedné dávce a po opakovaném podávání, místní snášenlivosti a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina jantarová
Polysorbát 80
Fenoxyethanol
Voda pro injekci
Pomocné látky, viz bod 2.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním použití:

Po otevření lze přípravek uchovávat maximálně 28 dnů při teplotě 2 °C – 8 °C. Uživatel nese odpovědnost za jiné doby a podmínky uchovávání po prvním použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

2 ml (4 dávky x 0,5 ml) injekční suspenze v obalu (sklo třídy I) s šedou bezlatexovou chlorobutylovou pryžovou zátkou, krytou hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím polypropylenovým krytem.

Velikost balení: 1, 5, 10, 25 a 50.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Při uchovávání je možno pozorovat bílou usazeninu a čirý supernatant.

Vakcína má být před podáním dobře protřepána až do vzniku bílé homogenní suspenze a má být vizuálně zkontrolována na přítomnost cizích částic a/nebo změnu fyzikálního vzhledu. Nepodávejte vakcínu, pokud obsah vypadá jinak.

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/590/012
EU/1/09/590/013
EU/1/09/590/014
EU/1/09/590/015
EU/1/09/590/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 18. září 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burtt Road
Andover, MA 01810
USA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 V8F8
Irsko

Wyeth Holdings LLC
4300 Oak Park
Sanford, NC 27330
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve

veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

Balení po 1, 10 a 50 předplněných injekčních stříkačkách s injekční jehlou nebo bez ní – S BLUE BOXEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prevenar 13 injekční suspenze
pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml) obsahuje Streptococci pneumoniae polysaccharidum 2,2 μg serotypus 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F a Streptococci pneumoniae polysaccharidum 4,4 μg serotypus 6B, konjugované s nosným proteinem CRM_{197}, adsorbovaným na fosforečnan hlinitý. 1 dávka (0,5 ml) obsahuje 0,125 mg hliníku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také chlorid sodný, kyselinu jantarovou, polysorbát 80 a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze
1 jednotlivá dávka (0,5 ml) v předplněné injekční stříkačce se samostatnou jehlou
1 jednotlivá dávka (0,5 ml) v předplněné injekční stříkačce bez samostatné jehly
10 jednotlivých dávek (0,5 ml) v předplněných injekčních stříkačkách se samostatnými jehlami
10 jednotlivých dávek (0,5 ml) v předplněných injekčních stříkačkách bez samostatné jehly
50 jednotlivých dávek (0,5 ml) v předplněných injekčních stříkačkách se samostatnými jehlami
50 jednotlivých dávek (0,5 ml) v předplněných injekčních stříkačkách bez samostatné jehly

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím dobře protřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek Prevenar 13 použit nebo zlikvidován.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/590/002 – balení po 1 se samostatnou injekční jehlou
EU/1/09/590/001 – balení po 1 bez samostatné injekční jehly
EU/1/09/590/004 – balení po 10 se samostatnými injekčními jehlami
EU/1/09/590/003 – balení po 10 bez samostatné injekční jehly
EU/1/09/590/006 – balení po 50 se samostatnými injekčními jehlami
EU/1/09/590/005 – balení po 50 bez samostatné injekční jehly

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ

Prevenar 13 injekční suspenze
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 dávka (0,5 ml)

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1, 5, 10, 25, 50 jednodávkových injekčních lahviček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prevenar 13 injekční suspenze v jednodávkové injekční lahvičce
pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml) obsahuje Streptococci pneumoniae polysaccharidum 2,2 µg serotypus 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F a Streptococci pneumoniae polysaccharidum 4,4 µg serotypus 6B, konjugované s nosným proteinem CRM_{197}, adsorbovaným na fosforečnan hlinitý. 1 dávka (0,5 ml) obsahuje 0,125 mg hliníku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také chlorid sodný, kyselinu jantarovou, polysorbát 80 a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze
1 jednodávková injekční lahvička (0,5 ml)
5 jednodávkových injekčních lahviček (0,5 ml)
10 jednodávkových injekčních lahviček (0,5 ml)
25 jednodávkových injekčních lahviček (0,5 ml)
50 jednodávkových injekčních lahviček (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím dobře protřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/590/007 – balení po 1 injekční lahvičce
EU/1/09/590/008 – balení po 5 injekčních lahvičkách
EU/1/09/590/009 – balení po 10 injekčních lahvičkách
EU/1/09/590/010 – balení po 25 injekčních lahvičkách
EU/1/09/590/011 – balení po 50 injekčních lahvičkách

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek jednodávkové injekční lahvičky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ

Prevenar 13 injekční suspenze v jednodávkové injekční lahvičce
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

1 dávka (0,5 ml)

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1, 5, 10, 25, 50 vícedávkových obalů

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prevenar 13 injekční suspenze ve vícedávkovém balení
pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 dávka (0,5 ml) obsahuje Streptococci pneumoniae polysaccharidum 2,2 µg serotypus 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F a Streptococci pneumoniae polysaccharidum 4,4 µg serotypus 6B, konjugované s nosným proteinem CRM_{197}, adsorbovaným na fosforečnan hlinitý. 1 dávka (0,5 ml) obsahuje 0,125 mg hliníku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také chlorid sodný, kyselinu jantarovou, polysorbát 80, fenoxyethanol a vodu pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční suspenze ve vícedávkovém obalu
1 vícedávkový obal (4 dávky x 0,5 ml)
5 vícedávkových obalů (4 dávky x 0,5 ml na obal)
10 vícedávkových obalů (4 dávky x 0,5 ml na obal)
25 vícedávkových obalů (4 dávky x 0,5 ml na obal)
50 vícedávkových obalů (4 dávky x 0,5 ml na obal)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intramuskulární podání.
Před použitím dobře protřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Po prvním použití lze přípravek uchovávat v chladničce maximálně 28 dnů.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/09/590/012 – balení po 1 vícedávkovém obalu
EU/1/09/590/013 – balení po 5 vícedávkových obalech
EU/1/09/590/014 – balení po 10 vícedávkových obalech
EU/1/09/590/015 – balení po 25 vícedávkových obalech
EU/1/09/590/016 – balení po 50 vícedávkových obalech

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek vícedávkového obalu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA (Y) PODÁNÍ

Prevenar 13 injekční suspenze ve vícedávkovém obalu

i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

Dávky 4 x 0,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Prevenar 13 injekční suspenze
pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)
Streptoccocci pneumoniae polysaccharidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vy nebo Vaše dítě dostanete tuto vakcínu, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné jiné osobě.
- Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, prosím, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Prevenar 13 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vy nebo Vaše dítě dostanete přípravek Prevenar 13
3. Jak se přípravek Prevenar 13 používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prevenar 13 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Prevenar 13 a k čemu se používá

Přípravek Prevenar 13 je pneumokoková vakcína, která se podává:

- **dětem ve věku od 6 týdnů do 17 let** k ochraně proti takovým onemocněním jako jsou: meningitida (zánět mozkových blan), sepse nebo bakteriémie (bakterie v krevním oběhu), pneumonie (zánět plic) a infekce ucha,
- **dospělým ve věku 18 let a starším** k ochraně proti takovým onemocněním jako jsou: pneumonie (zánět plic), sepse nebo bakteriémie (přítomnost bakterie v krevním oběhu) a meningitida (zánět mozkových blan),

způsobenými 13 typy bakterie *Streptococcus pneumoniae.*

Přípravek Prevenar 13 poskytuje ochranu proti 13 typům bakterie *Streptococcus pneumoniae* a nahrazuje přípravek Prevenar, který poskytoval ochranu proti 7 typům.

Vakcína pomáhá tělu vytvořit si vlastní protilátky, které chrání Vás nebo Vaše dítě proti těmto nemocem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě používat přípravek Prevenar 13

Nepoužívejte přípravek Prevenar 13

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí (přecitlivělí) na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na kteroukoli další vakcínu obsahující difterický toxoid.
- jestliže máte Vy nebo Vaše dítě závažné infekční onemocnění s vysokou horečkou (vyšší než 38 °C). V tomto případě je třeba očkování odložit do doby, kdy se Vy nebo Vaše dítě budete cítit lépe. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou očkování. Nicméně předem o tom informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Upozornění a opatření
Před očkováním informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže máte/měli jste Vy nebo Vaše dítě:

- jakékoli zdravotní problémy po některé dávce přípravku Prevenar nebo Prevenar 13, jako např. alergické reakce nebo problémy s dýcháním.
- potíže spojené s krvácením nebo u Vás/něj lehce vznikají modřiny.
- oslabený imunitní systém (např. v důsledku HIV infekce), nemusí se u Vás nebo u Vašeho dítěte dostavit úplný přínos přípravku Prevenar 13.
- záchvaty; léky ke snížení horečky musí být podány před podáním přípravku Prevenar 13. Jestliže Vaše dítě na léky nereaguje nebo prodělá záchvaty (křeče) po očkování, kontaktujte, prosím, ihned Vašeho lékaře. Viz také bod 4.

Před očkováním informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže se Vaše dítě narodilo velmi předčasně (ve 28. týdnu těhotenství nebo dříve), neboť se mohou vyskytnout 2–3 dny po očkování delší pauzy mezi dýcháním než obvykle. Viz také bod 4.

Podobně jako ostatní vakcíny ani přípravek Prevenar 13 nebude chránit všechny očkované osoby.

Přípravek Prevenar 13 bude chránit pouze proti ušním infekcím u dětí vyvolanými typy *Streptococcus pneumoniae,* pro které byla tato vakcína vyvinuta. Nebude chránit proti ostatním původcům infekčních nemocí, které mohou vyvolat ušní infekce.

Další léčivé přípravky/vakcíny a přípravek Prevenar 13
Před podáním přípravku Prevenar 13 Vás lékař může požádat, abyste dal(a) svému dítěti paracetamol nebo jiné léky ke snížení horečky. To pomůže zmírnit některé nežádoucí účinky přípravku Prevenar 13.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte nebo jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat nebo zda jste byli Vy nebo Vaše dítě v nedávné době očkováni některou jinou vakcínou.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná či kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Prevenar 13 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“ však mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje polysorbát 80
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud Vy máte nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Prevenar 13 používá

Lékař nebo zdravotní sestra aplikuje doporučenou dávku (0,5 ml) vakcíny Vám do paže nebo Vašemu dítěti do svalu paže nebo stehna.

<u>Kojenci ve věku 6 týdnů až 6 měsíců</u>

Typicky by Vaše dítě mělo dostat základní očkování sestávající ze 3 injekcí očkovací látky s následným přeočkováním.

- První dávka může být podána od věku 6 týdnů.
- Mezi jednotlivými dávkami bude interval minimálně jednoho měsíce.
- Čtvrtá injekce (přeočkování) bude podána ve věku mezi 11 a 15 měsíci.
- Budete informováni, kdy by Vaše dítě mělo přijít na další injekci.

Váš poskytovatel zdravotní péče může použít alternativní schéma podle oficiálních doporučení ve Vaší zemi. O podrobné informace požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Předčasně narozené děti

Vašemu dítěti bude podáno základní očkování v podobě tří injekcí. První injekce může být podána nejdříve ve věku šesti týdnů a následující dávky s odstupem nejméně jednoho měsíce. Ve věku 11 až 15 měsíců bude Vašemu dítěti podána čtvrtá injekce (přeočkování).

Neočkovaní kojenci, děti a dospívající ve věku nad 7 měsíců

Kojenci ve věku **7 až 11 měsíců** by měli dostat dvě injekce. Každá injekce bude podána s odstupem minimálně jednoho měsíce. Třetí injekce bude podána ve druhém roce života.

Děti ve věku **12 až 23 měsíců** by měly dostat dvě injekce. Každá injekce bude podána s odstupem minimálně dva měsíce.

Děti ve věku **2 až 17 let** by měly dostat jednu injekci.

Kojenci, děti a dospívající dříve očkovaní přípravkem Prevenar

Kojenci a děti, kteří byli dříve očkovaní přípravkem Prevenar, mohou dostat přípravek Prevenar 13 k dokončení série očkování.

U dětí ve věku **1 až 5 let** předtím očkovaných přípravkem Prevenar Vám lékař nebo zdravotní sestra doporučí, kolik injekcí přípravku Prevenar 13 se požaduje.

Děti a dospívající ve věku 6 až 17 let by měli dostat jednu injekci.

Je důležité, abyste dodrželi pokyny lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry tak, aby Vaše dítě dokončilo celou sérii injekcí.

Jestliže zapomenete přijít ve stanovenou dobu pro další dávku vakcíny, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dospělí

Dospělí mají dostat jednu injekci.

Pokud jste již dostal(a) pneumokokovou vakcínu dříve, prosím, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Pokud máte další otázky k použití přípravku Prevenar 13, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Speciální populace

Jedincům se zvažovaným zvýšeným rizikem pneumokokové infekce (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou, může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Jedinci po transplantaci krvetvorných kmenových buněk mohou dostat tři injekce, první v třetím až šestém měsíci po transplantaci s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Čtvrtou (posilující) injekci se doporučuje podat 6 měsíců po třetí injekci.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky zahrnují ty, které byly hlášeny pro přípravek Prevenar 13 u kojenců a dětí (ve věku 6 týdnů – 5 let):

Velmi časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Nechutenství
- Horečka, podrážděnost, bolest, citlivost, zčervenání, otok nebo zatvrdnutí v místě očkování, ospalost, neklidný spánek
- Zčervenání, zatvrdnutí, otok v místě očkování o rozměru 2,5 cm – 7,0 cm (po přeočkování a u starších dětí [od 2 do 5 let])

Časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Zvracení, průjem
- Horečka vyšší než 39 °C, bolestivost v místě očkování bránící pohybu, zčervenání, zatvrdnutí, otok v místě očkování o rozměru 2,5 cm – 7,0 cm (po základním očkování)
- Vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 ze 100 dávek vakcíny) jsou:

- Křeče (nebo záchvaty), včetně křečí vyvolaných vysokou teplotou
- Kopřivka (vyrážka podobná kopřivce)
- Zčervenání, otok nebo zatvrdnutí v místě očkování větší než 7 cm; pláč

Vzácné nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 1 000 dávek vakcíny) jsou:

- Kolaps nebo stav podobný šoku (náhlé snížení krevního tlaku, které nereaguje na léčbu)
- Alergické (přecitlivělost) reakce, včetně otoku tváře a/nebo rtů, potíže při dýchání

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u dětí a dospívajících (ve věku 6 – 17 let) po uvedení přípravku Prevenar 13 na trh:

Velmi časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Nechutenství
- Podrážděnost; bolest, citlivost, zčervenání, otok nebo zatvrdnutí v místě očkování; ospalost; bolestivost v místě očkování bránící pohybu

Časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Bolesti hlavy
- Zvracení, průjem
- Vyrážka; kopřivka (vyrážka podobná kopřivce)
- Horečka

U dětí a dospívajících buď s HIV infekcí, srpkovitou anémií, nebo po transplantaci krvetvorných kmenových buněk se projevily podobné nežádoucí účinky, avšak výskyt bolestí hlavy, zvracení, průjmu, horečky, únavy, bolesti kloubů a bolesti svalů byl velmi častý.

U velmi předčasně narozených dětí (ve 28. týdnu těhotenství nebo dříve) se mohou vyskytnout 2-3 dny po očkování delší pauzy mezi jednotlivými dechy než obvykle.

Následující nežádoucí účinky zahrnují ty, které byly hlášeny u přípravku Prevenar 13 u dospělých:

Velmi časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Nechutenství, bolest hlavy, průjem, zvracení (u dospělých ve věku 18 až 49 let)
- Zimnice, únava, vyrážka, bolest, zarudnutí, otok nebo citlivost v místě očkování bránící pohybu paže (silná bolest nebo citlivost v místě očkování u dospělých ve věku 18 až 39 let a výrazné omezení pohyblivosti paže u dospělých ve věku od 18 do 39 let)
- Zhoršení nebo nové bolesti kloubů, zhoršení nebo nové bolesti ve svalech
- Horečka (u dospělých ve věku od 18 do 29 let)

Časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Zvracení (u dospělých ve věku 50 let a starších), horečka (u dospělých ve věku 30 let a starších)

Méně časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 ze 100 dávek vakcíny) jsou:

- Pocit na zvracení
- Alergické (přecitlivělost) reakce, včetně otoku tváře a/nebo rtů, potíže při dýchání
- Zvětšené lymfatické uzliny nebo uzliny (lymfadenopatie) v okolí očkování, tj. v podpaží

U dospělých s HIV infekcí se projevily podobné nežádoucí účinky, avšak výskyt horečky a zvracení byl velmi častý a výskyt pocitu na zvracení častý.

Dospělí po transplantaci krvetvorných kmenových buněk měli podobné nežádoucí účinky, nicméně výskyt horečky a zvracení byl velmi častý.

Následující další nežádoucí účinky byly pozorovány po uvedení přípravku Prevenar 13 na trh

- Závažná alergická reakce včetně šoku (kardiovaskulární kolaps), angioedém (otok rtů, tváře nebo hrdla)
- Kopřivka (vyrážka), zčervenání a podráždění kůže (dermatitida) a svědění (pruritus) v místě očkování; náhlé zrudnutí
- Zvětšení mízních uzlin nebo žláz (lymfadenopatie) v okolí očkování, jako např. v podpaží nebo v tříslech
- Vyrážka způsobující červené svědivé skvrny (erythema multiforme)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo

prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Prevenar 13 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek Prevenar 13 použit nebo zlikvidován. Tyto údaje slouží jako návod pro zdravotnické pracovníky v případě dočasných teplotních odchylek.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Prevenar 13 obsahuje

Léčivé látky jsou polysacharidové konjugáty CRM_{197} složené z:
- Streptococci pneumoniae polysaccharidum 2,2 µg serotypus 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F a 23F
- Streptococci pneumoniae polysaccharidum 4,4 µg serotypus 6B.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně 32 µg nosného proteinu CRM_{197} adsorbovaného na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hliníku).

Dalšími složkami jsou chlorid sodný, kyselina jantarová, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Prevenar 13 vypadá a co obsahuje toto balení

Tato vakcína je bílá injekční suspenze a dodává se v předplněné injekční stříkačce obsahující jednu dávku (0,5 ml).
Velikost balení: 1, 10 a 50 s injekční jehlou nebo bez ní. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgie	Výrobce odpovědný za propouštění šarží: Pfizer Manufacturing Belgium NV Rijksweg 12 2870 Puurs-Sint-Amands Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland 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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch) Τηλ: +357 22 817690	**Sverige** Pfizer AB Tel: +46 (0)8 550 520 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

…….

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

V průběhu uchovávání je možno pozorovat bílou usazeninu a čirý supernatant. Nejedná se o známku zhoršení kvality.

Zkontrolujte vizuálně vakcínu na přítomnost cizích částic a/nebo na případnou změnu vzhledu; vakcínu nepoužijte při případném výskytu uvedeného.

Před vytlačením vzduchu z injekční stříkačky dobře protřepejte až do vzniku bílé homogenní suspenze.

Podávejte celou dávku.
Přípravek Prevenar 13 je určen pouze k intramuskulární aplikaci. Nepodávejte intravaskulárně.

Přípravek Prevenar 13 se nesmí mísit s žádnou další vakcínou v jedné injekční stříkačce.

Přípravek Prevenar 13 může být podáván souběžně s jinými vakcínami pro děti; v takovém případě je třeba injekce podávat do odlišných míst očkování.

Přípravek Prevenar 13 může být podáván dospělým ve věku 50 let a starším ve stejné době jako trivalentní nebo kvadrivalentní inaktivovaná vakcína proti chřipce.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Prevenar 13 injekční suspenze v jednodávkové injekční lahvičce
pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)
Streptoccocci pneumoniae polysaccharidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vy nebo Vaše dítě dostanete tuto vakcínu, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné jiné osobě.
- Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, prosím, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Prevenar 13 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vy nebo Vaše dítě dostanete přípravek Prevenar 13
3. Jak se přípravek Prevenar 13 používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prevenar 13 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Prevenar 13 a k čemu se používá

Přípravek Prevenar 13 je pneumokoková vakcína, která se podává:

- **dětem ve věku od 6 týdnů do 17 let** k ochraně proti takovým onemocněním jako jsou: meningitida (zánět mozkových blan), sepse nebo bakteriémie (bakterie v krevním oběhu), pneumonie (zánět plic) a infekce ucha,
- **dospělým ve věku 18 let a starším** k ochraně proti takovým onemocněním jako jsou: pneumonie (zánět plic), sepse nebo bakteriémie (přítomnost bakterie v krevním oběhu) a meningitida (zánět mozkových blan),

způsobenými 13 typy bakterie *Streptococcus pneumoniae.*

Přípravek Prevenar 13 poskytuje ochranu proti 13 typům bakterie *Streptococcus pneumoniae* a nahrazuje přípravek Prevenar, který poskytoval ochranu proti 7 typům.

Vakcína pomáhá tělu vytvořit si vlastní protilátky, které chrání Vás nebo Vaše dítě proti těmto nemocem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě používat přípravek Prevenar 13

Nepoužívejte přípravek Prevenar 13

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí (přecitlivělí) na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na kteroukoli další vakcínu obsahující difterický toxoid.
- jestliže máte Vy nebo Vaše dítě závažné infekční onemocnění s vysokou horečkou (vyšší než 38 °C). V tomto případě je třeba očkování odložit do doby, kdy se Vy nebo Vaše dítě budete cítit lépe. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou očkování. Nicméně předem o tom informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Upozornění a opatření
Před očkováním informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže máte/měli jste Vy nebo Vaše dítě:

- jakékoli zdravotní problémy po některé dávce přípravku Prevenar nebo Prevenar 13, jako např. alergické reakce nebo problémy s dýcháním.
- potíže spojené s krvácením nebo u Vás/něj lehce vznikají modřiny.
- oslabený imunitní systém (např. v důsledku HIV infekce), nemusí se u Vás nebo u Vašeho dítěte dostavit úplný přínos přípravku Prevenar 13.
- záchvaty; léky ke snížení horečky musí být podány před podáním přípravku Prevenar 13. Jestliže Vaše dítě na léky nereaguje nebo prodělá záchvaty (křeče) po očkování, kontaktujte, prosím, ihned Vašeho lékaře. Viz také bod 4.

Před očkováním informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže se Vaše dítě narodilo velmi předčasně (ve 28. týdnu těhotenství nebo dříve), neboť se mohou vyskytnout 2–3 dny po očkování delší pauzy mezi dýcháním než obvykle. Viz také bod 4.

Podobně jako ostatní vakcíny ani přípravek Prevenar 13 nebude chránit všechny očkované osoby.

Přípravek Prevenar 13 bude chránit pouze proti ušním infekcím u dětí vyvolanými typy *Streptococcus pneumoniae,* pro které byla tato vakcína vyvinuta. Nebude chránit proti ostatním původcům infekčních nemocí, které mohou vyvolat ušní infekce.

Další léčivé přípravky/vakcíny a přípravek Prevenar 13
Před podáním přípravku Prevenar 13 Vás lékař může požádat, abyste dal(a) svému dítěti paracetamol nebo jiné léky ke snížení horečky. To pomůže zmírnit některé nežádoucí účinky přípravku Prevenar 13.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte nebo jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat nebo zda jste byli Vy nebo Vaše dítě v nedávné době očkováni některou jinou vakcínou.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná či kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Prevenar 13 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“ však mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje polysorbát 80
Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud Vy máte nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Prevenar 13 používá

Lékař nebo zdravotní sestra aplikuje doporučenou dávku (0,5 ml) vakcíny Vám do paže nebo Vašemu dítěti do svalu paže nebo stehna.

Kojenci ve věku 6 týdnů až 6 měsíců

Typicky by Vaše dítě mělo dostat základní očkování sestávající ze 3 injekcí očkovací látky s následným přeočkováním.

- První dávka může být podána od věku 6 týdnů.
- Mezi jednotlivými dávkami bude interval minimálně jednoho měsíce.
- Čtvrtá injekce (přeočkování) bude podána ve věku mezi 11 a 15 měsíci.
- Budete informováni, kdy by Vaše dítě mělo přijít na další injekci.

Váš poskytovatel zdravotní péče může použít alternativní schéma podle oficiálních doporučení ve Vaší zemi. O podrobné informace požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Předčasně narozené děti

Vašemu dítěti bude podáno základní očkování v podobě tří injekcí. První injekce může být podána nejdříve ve věku šesti týdnů a následující dávky s odstupem nejméně jednoho měsíce. Ve věku 11 až 15 měsíců bude Vašemu dítěti podána čtvrtá injekce (přeočkování).

Neočkovaní kojenci, děti a dospívající ve věku nad 7 měsíců

Kojenci ve věku **7 až 11 měsíců** by měli dostat dvě injekce. Každá injekce bude podána s odstupem minimálně jednoho měsíce. Třetí injekce bude podána ve druhém roce života.

Děti ve věku **12 až 23 měsíců** by měly dostat dvě injekce. Každá injekce bude podána s odstupem minimálně dva měsíce.

Děti ve věku **2 až 17 let** by měly dostat jednu injekci.

Kojenci, děti a dospívající dříve očkovaní přípravkem Prevenar

Kojenci a děti, kteří byli dříve očkovaní přípravkem Prevenar, mohou dostat přípravek Prevenar 13 k dokončení série očkování.

U dětí ve věku **1 až 5 let** předtím očkovaných přípravkem Prevenar Vám lékař nebo zdravotní sestra doporučí, kolik injekcí přípravku Prevenar 13 se požaduje.

Děti a dospívající ve věku 6 až 17 let by měli dostat jednu injekci.

Je důležité, abyste dodrželi pokyny lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry tak, aby Vaše dítě dokončilo celou sérii injekcí.

Jestliže zapomenete přijít ve stanovenou dobu pro další dávku vakcíny, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dospělí

Dospělí mají dostat jednu injekci.

Pokud jste již dostal(a) pneumokokovou vakcínu dříve, prosím, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Pokud máte další otázky k použití přípravku Prevenar 13, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Speciální populace

Jedincům se zvažovaným zvýšeným rizikem pneumokokové infekce (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou, může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Jedinci po transplantaci krvetvorných kmenových buněk mohou dostat tři injekce, první v třetím až šestém měsíci po transplantaci s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Čtvrtou (posilující) injekci se doporučuje podat 6 měsíců po třetí injekci.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky zahrnují ty, které byly hlášeny pro přípravek Prevenar 13 u kojenců a dětí (ve věku 6 týdnů – 5 let):

Velmi časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Nechutenství
- Horečka, podrážděnost, bolest, citlivost, zčervenání, otok nebo zatvrdnutí v místě očkování, ospalost, neklidný spánek
- Zčervenání, zatvrdnutí, otok v místě očkování o rozměru 2,5 cm – 7,0 cm (po přeočkování a u starších dětí [od 2 do 5 let])

Časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Zvracení, průjem
- Horečka vyšší než 39 °C, bolestivost v místě očkování bránící pohybu, zčervenání, zatvrdnutí, otok v místě očkování o rozměru 2,5 cm – 7,0 cm (po základním očkování)
- Vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 ze 100 dávek vakcíny) jsou:

- Křeče (nebo záchvaty), včetně křečí vyvolaných vysokou teplotou
- Kopřivka (vyrážka podobná kopřivce)
- Zčervenání, otok nebo zatvrdnutí v místě očkování větší než 7 cm; pláč

Vzácné nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 1 000 dávek vakcíny) jsou:

- Kolaps nebo stav podobný šoku (náhlé snížení krevního tlaku, které nereaguje na léčbu)
- Alergické (přecitlivělost) reakce, včetně otoku tváře a/nebo rtů, potíže při dýchání

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u dětí a dospívajících (ve věku 6 – 17 let) po uvedení přípravku Prevenar 13 na trh:

Velmi časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Nechutenství
- Podrážděnost; bolest, citlivost, zčervenání, otok nebo zatvrdnutí v místě očkování; ospalost; neklidný spánek; bolestivost v místě očkování bránící pohybu

Časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Bolesti hlavy
- Zvracení, průjem
- Vyrážka; kopřivka (vyrážka podobná kopřivce)
- Horečka

U dětí a dospívajících buď s HIV infekcí, srpkovitou anémií, nebo po transplantaci krvetvorných kmenových buněk se projevily podobné nežádoucí účinky, avšak výskyt bolestí hlavy, zvracení, průjmu a horečky (pyrexie), únavy, bolesti kloubů a bolesti svalů byl velmi častý.

U velmi předčasně narozených dětí (ve 28. týdnu těhotenství nebo dříve) se mohou vyskytnout 2-3 dny po očkování delší pauzy mezi jednotlivými dechy než obvykle.

Následující nežádoucí účinky zahrnují ty, které byly hlášeny u přípravku Prevenar 13 u dospělých:

Velmi časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Nechutenství, bolest hlavy, průjem, zvracení (u dospělých ve věku 18 až 49 let)
- Zimnice, únava, vyrážka, bolest, zarudnutí, otok nebo citlivost v místě očkování bránící pohybu paže (silná bolest nebo citlivost v místě očkování u dospělých ve věku 18 až 39 let a výrazné omezení pohyblivosti paže u dospělých ve věku od 18 do 39 let)
- Zhoršení nebo nové bolesti kloubů, zhoršení nebo nové bolesti ve svalech
- Horečka (u dospělých ve věku od 18 do 29 let)

Časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Zvracení (u dospělých ve věku 50 let a starších), horečka (u dospělých ve věku 30 let a starších)

Méně časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 ze 100 dávek vakcíny) jsou:

- Pocit na zvracení
- Alergické (přecitlivělost) reakce, včetně otoku tváře a/nebo rtů, potíže při dýchání
- Zvětšené lymfatické uzliny nebo uzliny (lymfadenopatie) v okolí očkování, tj. v podpaží

U dospělých s HIV infekcí se projevily podobné nežádoucí účinky, avšak výskyt horečky a zvracení byl velmi častý a výskyt pocitu na zvracení častý.

Dospělí po transplantaci krvetvorných kmenových buněk měli podobné nežádoucí účinky, nicméně výskyt horečky a zvracení byl velmi častý.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány po uvedení přípravku Prevenar 13 na trh

- Závažná alergická reakce včetně šoku (kardiovaskulární kolaps), angioedém (otok rtů, tváře nebo hrdla)
- Kopřivka (vyrážka), zčervenání a podráždění kůže (dermatitida) a svědění (pruritus) v místě očkování; náhlé zrudnutí
- Zvětšení mízních uzlin nebo žláz (lymfadenopatie) v okolí očkování, jako např. v podpaží nebo v tříslech
- Vyrážka způsobující červené svědivé skvrny (erythema multiforme)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které

nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Prevenar 13 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Prevenar 13 obsahuje

Léčivé látky jsou polysacharidové konjugáty CRM_{197} složené z:
- Streptococci pneumoniae polysaccharidum 2,2 µg serotypus 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F a 23F
- Streptococci pneumoniae polysaccharidum 4,4 µg serotypus 6B.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně 32 µg nosného proteinu CRM_{197} adsorbovaného na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hliníku).

Dalšími složkami jsou chlorid sodný, kyselina jantarová, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Prevenar 13 vypadá a co obsahuje toto balení

Tato vakcína je bílá injekční suspenze a dodává se v jednodávkové injekční lahvičce (0,5 ml). Velikost balení: 1, 5, 10, 25 a 50 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgie

Výrobce odpovědný za propouštění šarží:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland 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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch) Τηλ: +357 22 817690	**Sverige** Pfizer AB Tel: +46 (0)8 550 520 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

…….

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

V průběhu uchovávání je možno pozorovat bílou usazeninu a čirý supernatant. Nejedná se o známku zhoršení kvality.

Zkontrolujte vizuálně vakcínu na přítomnost cizích částic a/nebo na případnou změnu vzhledu; vakcínu nepoužijte při případném výskytu uvedeného.

Před vytlačením vzduchu z injekční stříkačky dobře protřepejte až do vzniku bílé homogenní suspenze.

Podávejte celou dávku.
Přípravek Prevenar 13 je určen pouze k intramuskulární aplikaci. Nepodávejte intravaskulárně.

Přípravek Prevenar 13 se nesmí mísit s žádnou další vakcínou v jedné injekční stříkačce.

Přípravek Prevenar 13 může být podáván souběžně s jinými vakcínami pro děti; v takovém případě je třeba injekce podávat do odlišných míst očkování.

Přípravek Prevenar 13 může být podáván dospělým ve věku 50 let a starším ve stejné době jako trivalentní nebo kvadrivalentní inaktivovaná vakcína proti chřipce.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Prevenar 13 injekční suspenze ve vícedávkovém obalu
pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná)
Streptoccocci pneumoniae polysaccharidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vy nebo Vaše dítě dostanete tuto vakcínu, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné jiné osobě.
- Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, prosím, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Prevenar 13 a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vy nebo Vaše dítě dostanete přípravek Prevenar 13
3. Jak se přípravek Prevenar 13 používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prevenar 13 uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Prevenar 13 a k čemu se používá

Přípravek Prevenar 13 je pneumokoková vakcína, která se podává:

- **dětem ve věku od 6 týdnů do 17 let** k ochraně proti takovým onemocněním jako jsou: meningitida (zánět mozkových blan), sepse nebo bakteriémie (bakterie v krevním oběhu), pneumonie (zánět plic) a infekce ucha,
- **dospělým ve věku 18 let a starším** k ochraně proti takovým onemocněním jako jsou: pneumonie (zánět plic), sepse nebo bakteriémie (přítomnost bakterie v krevním oběhu) a meningitida (zánět mozkových blan),

způsobenými 13 typy bakterie *Streptococcus pneumoniae.*

Přípravek Prevenar 13 poskytuje ochranu proti 13 typům bakterie *Streptococcus pneumoniae* a nahrazuje přípravek Prevenar, který poskytoval ochranu proti 7 typům.

Vakcína pomáhá tělu vytvořit si vlastní protilátky, které chrání Vás nebo Vaše dítě proti těmto nemocem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě používat přípravek Prevenar 13

Nepoužívejte přípravek Prevenar 13

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergičtí (přecitlivělí) na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na kteroukoli další vakcínu obsahující difterický toxoid.
- jestliže máte Vy nebo Vaše dítě závažné infekční onemocnění s vysokou horečkou (vyšší než 38°C). V tomto případě je třeba očkování odložit do doby, kdy se Vy nebo Vaše dítě budete cítit lépe. Mírná infekce, jako je například nachlazení, by neměla být překážkou očkování. Nicméně předem o tom informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Upozornění a opatření
Před očkováním informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže máte/měli jste Vy nebo Vaše dítě:

- jakékoli zdravotní problémy po některé dávce přípravku Prevenar nebo Prevenar 13, jako např. alergické reakce nebo problémy s dýcháním.
- potíže spojené s krvácením nebo u Vás/něj lehce vznikají modřiny.
- oslabený imunitní systém (např. v důsledku HIV infekce), nemusí se u Vás nebo u Vašeho dítěte dostavit úplný přínos přípravku Prevenar 13.
- záchvaty; léky ke snížení horečky musí být podány před podáním přípravku Prevenar 13. Jestliže Vaše dítě na léky nereaguje nebo prodělá záchvaty (křeče) po očkování, kontaktujte, prosím, ihned Vašeho lékaře. Viz také bod 4.

Před očkováním informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, jestliže se Vaše dítě narodilo velmi předčasně (ve 28. týdnu těhotenství nebo dříve), neboť se mohou vyskytnout 2–3 dny po očkování delší pauzy mezi dýcháním než obvykle. Viz také bod 4.

Podobně jako ostatní vakcíny ani přípravek Prevenar 13 nebude chránit všechny očkované osoby.

Přípravek Prevenar 13 bude chránit pouze proti ušním infekcím u dětí vyvolanými typy *Streptococcus pneumoniae,* pro které byla tato vakcína vyvinuta. Nebude chránit proti ostatním původcům infekčních nemocí, které mohou vyvolat ušní infekce.

Další léčivé přípravky/vakcíny a přípravek Prevenar 13
Před podáním přípravku Prevenar 13 Vás lékař může požádat, abyste dal(a) svému dítěti paracetamol nebo jiné léky ke snížení horečky. To pomůže zmírnit některé nežádoucí účinky přípravku Prevenar 13.

Prosím, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte nebo jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat nebo zda jste byli Vy nebo Vaše dítě v nedávné době očkováni některou jinou vakcínou.

Těhotenství a kojení
Pokud jste těhotná či kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Prevenar 13 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“ však mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné dávce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud Vy máte nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Prevenar 13 používá

Lékař nebo zdravotní sestra aplikuje doporučenou dávku (0,5 ml) vakcíny Vám do paže nebo Vašemu dítěti do svalu paže nebo stehna.

Kojenci ve věku 6 týdnů až 6 měsíců

Typicky by Vaše dítě mělo dostat základní očkování sestávající ze 3 injekcí očkovací látky s následným přeočkováním.

- První dávka může být podána od věku 6 týdnů.
- Mezi jednotlivými dávkami bude interval minimálně jednoho měsíce.
- Čtvrtá injekce (přeočkování) bude podána ve věku mezi 11 a 15 měsíci.
- Budete informováni, kdy by Vaše dítě mělo přijít na další injekci.

Váš poskytovatel zdravotní péče může použít alternativní schéma podle oficiálních doporučení ve Vaší zemi. O podrobné informace požádejte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Předčasně narozené děti

Vašemu dítěti bude podáno základní očkování v podobě tří injekcí. První injekce může být podána nejdříve ve věku šesti týdnů a následující dávky s odstupem nejméně jednoho měsíce. Ve věku 11 až 15 měsíců bude Vašemu dítěti podána čtvrtá injekce (přeočkování).

Neočkovaní kojenci, děti a dospívající ve věku nad 7 měsíců

Kojenci ve věku **7 až 11 měsíců** by měli dostat dvě injekce. Každá injekce bude podána s odstupem minimálně jednoho měsíce. Třetí injekce bude podána ve druhém roce života.

Děti ve věku **12 až 23 měsíců** by měly dostat dvě injekce. Každá injekce bude podána s odstupem minimálně dva měsíce.

Děti ve věku **2 až 17 let** by měly dostat jednu injekci.

Kojenci, děti a dospívající dříve očkovaní přípravkem Prevenar

Kojenci a děti, kteří byli dříve očkovaní přípravkem Prevenar, mohou dostat přípravek Prevenar 13 k dokončení série očkování.

U dětí ve věku **1 až 5 let** předtím očkovaných přípravkem Prevenar Vám lékař nebo zdravotní sestra doporučí, kolik injekcí přípravku Prevenar 13 se požaduje.

Děti a dospívající ve věku 6 až 17 let by měli dostat jednu injekci.

Je důležité, abyste dodrželi pokyny lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry tak, aby Vaše dítě dokončilo celou sérii injekcí.

Jestliže zapomenete přijít ve stanovenou dobu pro další dávku vakcíny, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Dospělí

Dospělí mají dostat jednu injekci.

Pokud jste již dostal(a) pneumokokovou vakcínu dříve, prosím, informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Pokud máte další otázky k použití přípravku Prevenar 13, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Speciální populace

Jedincům se zvažovaným zvýšeným rizikem pneumokokové infekce (například se srpkovitou anémií nebo HIV infekcí) včetně jedinců dříve očkovaných 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou, může být podána nejméně jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Jedinci po transplantaci krvetvorných kmenových buněk mohou dostat tři injekce, první v třetím až šestém měsíci po transplantaci s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Čtvrtou (posilující) injekci se doporučuje podat 6 měsíců po třetí injekci.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny vakcíny může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky zahrnují ty, které byly hlášeny pro přípravek Prevenar 13 u kojenců a dětí (ve věku 6 týdnů – 5 let):

Velmi časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Nechutenství
- Horečka, podrážděnost, bolest, citlivost, zčervenání, otok nebo zatvrdnutí v místě očkování, ospalost, neklidný spánek
- Zčervenání, zatvrdnutí, otok v místě očkování o rozměru 2,5 cm – 7,0 cm (po přeočkování a u starších dětí [od 2 do 5 let])

Časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Zvracení, průjem
- Horečka vyšší než 39 °C, bolestivost v místě očkování bránící pohybu, zčervenání, zatvrdnutí, otok v místě očkování o rozměru 2,5 cm – 7,0 cm (po základním očkování)
- Vyrážka

Méně časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 ze 100 dávek vakcíny) jsou:

- Křeče (nebo záchvaty), včetně křečí vyvolaných vysokou teplotou
- Kopřivka (vyrážka podobná kopřivce)
- Zčervenání, otok nebo zatvrdnutí v místě očkování větší než 7 cm; pláč

Vzácné nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 1 000 dávek vakcíny) jsou:

- Kolaps nebo stav podobný šoku (náhlé snížení krevního tlaku, které nereaguje na léčbu)
- Alergické (přecitlivělost) reakce, včetně otoku tváře a/nebo rtů, potíže při dýchání

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u dětí a dospívajících (ve věku 6 – 17 let) po uvedení přípravku Prevenar 13 na trh:

Velmi časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Nechutenství
- Podrážděnost; bolest, citlivost, zčervenání, otok nebo zatvrdnutí v místě očkování; ospalost; neklidný spánek; bolestivost v místě očkování bránící pohybu

Časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Bolesti hlavy
- Zvracení, průjem
- Vyrážka; kopřivka (vyrážka podobná kopřivce)
- Horečka

U dětí a dospívajících buď s HIV infekcí, srpkovitou anémií, nebo po transplantaci krvetvorných kmenových buněk se projevily podobné nežádoucí účinky, avšak výskyt bolestí hlavy, zvracení, průjmu a horečky (pyrexie), únavy, bolesti kloubů a bolesti svalů byl velmi častý.

U velmi předčasně narozených dětí (ve 28. týdnu těhotenství nebo dříve) se mohou vyskytnout 2-3 dny po očkování delší pauzy mezi jednotlivými dechy než obvykle.

Následující nežádoucí účinky zahrnují ty, které byly hlášeny u přípravku Prevenar 13 u dospělých:

Velmi časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout u více než 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Nechutenství, bolest hlavy, průjem, zvracení (u dospělých ve věku 18 až 49 let)
- Zimnice, únava, vyrážka, bolest, zarudnutí, otok nebo citlivost v místě očkování bránící pohybu paže (silná bolest nebo citlivost v místě očkování u dospělých ve věku 18 až 39 let a výrazné omezení pohyblivosti paže u dospělých ve věku od 18 do 39 let)
- Zhoršení nebo nové bolesti kloubů, zhoršení nebo nové bolesti ve svalech
- Horečka (u dospělých ve věku od 18 do 29 let)

Časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 z 10 dávek vakcíny) jsou:

- Zvracení (u dospělých ve věku 50 let a starších), horečka (u dospělých ve věku 30 let a starších)

Méně časté nežádoucí účinky (tyto se mohou vyskytnout až u 1 ze 100 dávek vakcíny) jsou:

- Pocit na zvracení
- Alergické (přecitlivělost) reakce, včetně otoku tváře a/nebo rtů, potíže při dýchání
- Zvětšené lymfatické uzliny nebo uzliny (lymfadenopatie) v okolí očkování, tj. v podpaží

U dospělých s HIV infekcí se projevily podobné nežádoucí účinky, avšak výskyt horečky a zvracení byl velmi častý a výskyt pocitu na zvracení častý.

Dospělí po transplantaci krvetvorných kmenových buněk měli podobné nežádoucí účinky, nicméně výskyt horečky a zvracení byl velmi častý.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány po uvedení přípravku Prevenar 13 na trh

- Závažná alergická reakce včetně šoku (kardiovaskulární kolaps), angioedém (otok rtů, tváře nebo hrdla)
- Kopřivka (vyrážka), zčervenání a podráždění kůže (dermatitida) a svědění (pruritus) v místě očkování; náhlé zrudnutí
- Zvětšení mízních uzlin nebo žláz (lymfadenopatie) v okolí očkování, jako např. v podpaží nebo v tříslech
- Vyrážka způsobující červené svědivé skvrny (erythema multiforme)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které

nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Prevenar 13 uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Po prvním použití lze přípravek uchovávat v chladničce maximálně 28 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Prevenar 13 obsahuje

Léčivé látky jsou polysacharidové konjugáty CRM_{197} složené z:
- Streptococci pneumoniae polysaccharidum 2,2 µg serotypus 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F a 23F
- Streptococci pneumoniae polysaccharidum 4,4 µg serotypus 6B.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně 32 µg nosného proteinu CRM_{197} adsorbovaného na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hliníku).

Dalšími složkami jsou chlorid sodný, kyselina jantarová, polysorbát 80, fenoxyethanol a voda pro injekci.

Jak přípravek Prevenar 13 vypadá a co obsahuje toto balení

Tato vakcína je bílá injekční suspenze a dodává se ve vícedávkovém obalu (4 dávky x 0,5 ml). Velikost balení: 1, 5, 10, 25 a 50 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgie	Výrobce odpovědný za propouštění šarží: Pfizer Manufacturing Belgium NV Rijksweg 12 2870 Puurs-Sint-Amands Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: + 45 44 201 100

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland 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

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch) Τηλ: +357 22 817690	**Sverige** Pfizer AB Tel: +46 (0)8 550 520 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

…….

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

V průběhu uchovávání je možno pozorovat bílou usazeninu a čirý supernatant. Nejedná se o známku zhoršení kvality.

Zkontrolujte vizuálně vakcínu na přítomnost cizích částic a/nebo na případnou změnu vzhledu; vakcínu nepoužijte při případném výskytu uvedeného.

Před vytlačením vzduchu z injekční stříkačky dobře protřepejte až do vzniku bílé homogenní suspenze.

Podávejte celou dávku.

Přípravek Prevenar 13 je určen pouze k intramuskulární aplikaci. Nepodávejte intravaskulárně.

Přípravek Prevenar 13 se nesmí mísit s žádnou další vakcínou v jedné injekční stříkačce.

Přípravek Prevenar 13 může být podáván souběžně s jinými vakcínami pro děti; v takovém případě je třeba injekce podávat do odlišných míst očkování.

Přípravek Prevenar 13 může být podáván dospělým ve věku 50 let a starším ve stejné době jako trivalentní nebo kvadrivalentní inaktivovaná vakcína proti chřipce.

Po prvním použití lze přípravek uchovávat v chladničce maximálně 28 dnů.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.