

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension
konjureret pneumokok polysaccharidvaccine (13-valent, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokok polysaccharid serotype 1 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 3 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 4 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 5 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 6A ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 6B ¹	4,4 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 7F ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 9V ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 14 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 18C ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 19A ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 19F ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 23F ¹	2,2 µg

¹Konjureret til CRM₁₉₇ bærerproteinet, adsorberet på aluminiumphosphat.

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca. 32 µg CRM₁₉₇ bærerprotein og 0,125 mg aluminium.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.

Vaccinen er en homogen, hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom, pneumoni og akut otitis media forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos spædbørn, børn og teenagere i alderen fra 6 uger op til 17 år.

Aktiv immunisering med henblik på forebyggelse af invasiv sygdom og pneumoni forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos voksne fra 18 år og hos ældre personer.

Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende oplysninger om beskyttelse mod specifikke pneumokokserotyper.

Anvendelsen af Prevenar 13 bør baseres på officielle anbefalinger under hensyntagen til risikoen for invasiv sygdom og pneumoni hos forskellige aldersgrupper, underliggende komorbiditet samt variabiliteten af serotype-epidemiologi i forskellige geografiske områder.

4.2 Dosering og administration

Vaccinationsplanen for Prevenar 13 bør baseres på officielle anbefalinger.

Dosering

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Det anbefales, at spædbørn, som får den første dosis af Prevenar 13, gennemfører vaccinationsprogrammet med Prevenar 13.

Spædbørn i alderen 6 uger - 6 måneder

Primær serie med 3 doser

Den anbefalede vaccinationsserie består af fire doser, hver på 0,5 ml. Den primære spædbørnsserie består af tre doser, hvor den første dosis normalt gives i 2-måneders alderen, og med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen. Den fjerde (booster) dosis anbefales i alderen 11-15 måneder.

Primær serie med 2 doser

Hvis Prevenar 13 gives som en del af et rutinemæssigt vaccinationsprogram til spædbørn, kan det overvejes at give en serie, der består af tre doser, hver på 0,5 ml. Den første dosis kan gives fra 2-måneders alderen, efterfulgt af endnu en dosis 2 måneder senere. Den tredje (booster) dosis anbefales i alderen 11-15 måneder (se pkt. 5.1).

Præmature spædbørn (< 37 svangerskabsuger)

Hos præmature spædbørn består den anbefalede vaccinationsserie af fire doser på hver 0,5 ml. Den primære spædbørnsvaccinationsserie består af tre doser, hvor den første dosis gives i 2-måneders alderen, med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen. Det anbefales, at den fjerde dosis (booster-dosis) gives i alderen 11-15 måneder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ikke vaccinerede spædbørn og børn \geq 7 måneder

Spædbørn i alderen 7-11 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. En tredje dosis anbefales i barnets andet leveår.

Børn i alderen 12-23 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 2 måneder mellem doserne (se pkt. 5.1).

Børn og teenagere i alderen 2-17 år

En enkelt dosis på 0,5 ml.

Prevenar 13 vaccinationsplan for spædbørn og børn, som tidligere blev vaccineret med Prevenar (7-valent) (Streptococcus pneumoniae-serotyperne 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F)

Prevenar 13 indeholder de samme 7 serotyper som Prevenar og anvender det samme bærerprotein CRM₁₉₇. Spædbørn og børn, som er påbegyndt immunisering med Prevenar, kan skifte til Prevenar 13 på et hvilket som helst tidspunkt i planen.

Børn i alderen 12-59 måneder, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent)

Børn, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent), skal have 1 dosis på 0,5 ml Prevenar 13 for at fremkalde immunreaktion for yderligere 6 serotyper. Vaccination med Prevenar 13 skal gives mindst 8 uger efter sidste dosis af Prevenar (7-valent) (se pkt. 5.1).

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Børn i alderen 5-17 år kan vaccineres med 1 enkelt dosis Prevenar 13, hvis de tidligere er blevet vaccineret med en eller flere doser Prevenar. Vaccination med Prevenar 13 skal gives mindst 8 uger efter sidste dosis af Prevenar (7-valent) (se pkt. 5.1).

Voksne fra 18 år samt ældre personer

En enkelt dosis.

Behovet for revaccination med en efterfølgende dosis Prevenar 13 er ikke fastlagt.

Hvis brugen af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine anses for hensigtsmæssig, skal Prevenar 13 gives først uanset tidligere pneumokokvaccinationsstatus (se pkt. 4.5 og 5.1).

Særlige populationer

Personer, som har underliggende sygdomme, der kan disponere for invasiv pneumokoksygdom (*Invasive Pneumococcal Disease (IPD)*) (såsom personer med seglcelleanæmi eller hiv-infektion), herunder dem, der tidligere er vaccineret med en eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, må få mindst én dosis Prevenar 13 (se pkt. 5.1).

Hos personer, der har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT), består den anbefalede vaccinationsserie af fire doser Prevenar 13 på hver 0,5 ml. Den primære serie består af tre doser, hvor den første dosis gives 3 til 6 måneder efter stamcelletransplantationen med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Det anbefales at give en fjerde dosis (booster) 6 måneder efter den tredje dosis (se pkt. 5.1).

Administration

Vaccinen skal gives som en intramuskulær injektion. De foretrukne steder er den anterolaterale side af låret (vastus lateralis-musklen) hos spædbørn eller i musculus deltoideus på overarmen hos børn og voksne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller over for difteritoksoid.

Som med andre vacciner skal administrationen af Prevenar 13 udskydes, hvis personer lider af en akut svær febersygdom. Tilstedeværelsen af en lettere infektion, såsom en forkølelse, bør dog ikke medføre, at vaccinationen udskydes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Prevenar 13 må ikke administreres intravaskulært.

Som med alle vacciner til injektion skal relevant medicinsk behandling og overvågning altid være til umiddelbar rådighed i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Denne vaccine bør ikke gives som intramuskulær injektion til personer med trombocytopeni eller koagulopati, som kontraindicerer en intramuskulær injektion, men kan gives subkutant, hvis den potentielle fordel tydeligt opvejer risici (se pkt. 5.1).

Prevenar 13 vil kun beskytte mod de *Streptococcus pneumoniae*-serotyper, som er en del af vaccinen, og vil ikke beskytte mod andre mikroorganismer, som forårsager invasive sygdomme, pneumoni eller otitis media. Som for alle vacciner gælder det, at Prevenar 13 måske ikke beskytter alle de vaccinerede mod en pneumokoksygdom. Ret henvendelse til Statens Serum Institut for at få de seneste, epidemiologiske oplysninger.

Personer med nedsat immunrespons, hvad enten det skyldes immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, infektion med humant immundefekt-virus (hiv) eller andre årsager, kan have nedsat antistofrespons på aktiv immunisering.

Der findes data for sikkerhed og immunogenicitet for et begrænset antal personer med seglcelleanæmi eller hiv-infektion, eller som har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1). Der findes ingen data for sikkerhed og immunogenicitet af Prevenar 13 for personer i andre specifikke immunkompromitterede grupper (f.eks. malignitet eller nefrotisk syndrom), og vaccination skal overvejes individuelt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, det vil sige er praktisk taget natriumfrit.

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

I kliniske studier fremkaldte Prevenar 13 immunrespons over for alle de tretten serotyper, som vaccinen indeholder. Immunresponsen for serotype 3 efter booster-dosen var ikke højere end de niveauer, som sås efter børnevaccinationsserierne. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til induktion af den immunologiske hukommelse over for serotype 3 kendes ikke (se pkt. 5.1).

Andelen af personer med funktionelle antistoffer (OPA titre $\geq 1:8$) over for serotype 1, 3 og 5 var høj. OPA geometriske gennemsnitstitre var dog lavere end dem, der sås over for hver af de resterende yderligere vaccineserotyper. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til den beskyttende virkning kendes ikke (se pkt. 5.1).

Begrænsede data har vist, at Prevenar 7-valent (primær serie med tre doser) inducerer et acceptabelt immunrespons hos børn med seglcelleanæmi med en sikkerhedsprofil svarende til, hvad der er observeret i ikke-højrisikogrupper (se pkt. 5.1).

Børn under 2 år bør have den Prevenar 13-vaccinationsserie, der er passende til alderen (se pkt. 4.2). Anvendelsen af konjugeret pneumokokvaccine erstatter ikke brugen af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine til børn ≥ 2 år gamle med lidelser (såsom seglcelleanæmi, aspleni, hiv-infektion, kronisk sygdom eller immunkompromitterede), som giver dem højere risiko for invasiv sygdom på grund af *Streptococcus pneumoniae*. Når det anbefales, skal børn i risikogruppen, som er ≥ 24 måneder og allerede immuniseret med Prevenar 13, have 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. Intervallet mellem den 13-valente konjugerede pneumokokvaccine (Prevenar 13) og den 23-valente pneumokok polysaccharidvaccine bør ikke være mindre end 8 uger. Der er ingen tilgængelige data, som indikerer, om administration af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine til ikke-immuniserede børn eller børn immuniseret med Prevenar 13 kan resultere i dårligere respons over for yderligere doser af Prevenar 13.

Den potentielle risiko for apnø og behovet for respiratorisk overvågning i 48-72 timer bør overvejes, når den primære immuniseringsserie administreres til børn, der er født meget for tidligt (født ≤ 28 ugers svangerskab), og især hos dem med en respiratorisk umodenhed i anamnesen. Da fordelene ved vaccination er høj i denne gruppe spædbørn, bør vaccination ikke tilbageholdes eller udskydes.

For vaccine-serotyperne forventes beskyttelsen mod otitis media at være mindre end beskyttelsen mod invasiv sygdom. Da otitis media forårsages af mange andre organismer end de pneumokok-serotyper, der findes i vaccinen, forventes beskyttelsen mod alle former for otitis media at være lille (se pkt. 5.1)

Når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), svarer forekomsten af febrile reaktioner til dem, der ses ved samtidig administration af Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa (se pkt. 4.8). Der er rapporteret en øget forekomst af krampeanfald (med eller uden feber) og hypotoniske hyporesponsive episoder, når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (se pkt. 4.8).

Febernedsættende behandling bør påbegyndes ifølge lokale retningslinjer til børn med krampetilstande eller med en anamnese med febrile kramper og til alle børn, som får Prevenar 13 samtidig med vacciner, som indeholder helcelle-pertussis

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Prevenar 13 kan gives samtidig med alle følgende vaccine-antigener, enten som monovalente eller som kombinationsvacciner: difteri, tetanus, acellulær -pertussis eller helcelle-pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, inaktiveret poliomyelitis, hepatitis B (se pkt. 4.4 for information om Infanrix hexa), meningokok serogruppe C, mæslinger, fåresyge, røde hunde, skoldkopper og rotavirus-vaccine.

Prevenar 13 kan også gives samtidigt med tetanustoksoid-konjugeret meningokok-polysaccharidvaccine serogruppe A, C, W og Y til børn i alderen 12-23 måneder, som tidligere er blevet immuniseret med Prevenar 13 (i henhold til lokale anbefalinger).

Data fra et klinisk studie efter markedsføring, som vurderede virkningen af profylaktisk brug af antipyretika (ibuprofen og paracetamol) på immunresponsen på Prevenar 13, antyder, at administration af paracetamol, samtidig med eller samme dag, som vaccinen gives, kan reducere immunresponsen på Prevenar 13 efter børnevaccinationsserierne. Responsen på booster-dosen indgivet efter 12 måneder blev ikke påvirket. Den kliniske signifikans af denne observation kendes ikke.

Børn og teenagere i alderen 6-17 år

Der foreligger ikke data for samtidig administration af andre vacciner i øjeblikket.

Voksne i alderen 18-49 år

Der foreligger ikke data for samtidig administration af andre vacciner.

Voksne over 50 år

Prevenar 13 kan indgives samtidig med den sæsonbestemte trivalente, inaktiverede influenzavaccine (TIV).

I to studier, der er gennemført med voksne i alderen 50-59 år og over 65 år, blev det påvist, at Prevenar 13 kan gives samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV). Immunresponsene på alle tre TIV-antigener var sammenlignelige, når TIV blev givet alene og samtidig med Prevenar 13.

Når Prevenar 13 blev givet samtidig med TIV, var immunresponsen på Prevenar 13 lavere sammenlignet med Prevenar 13 givet alene, men på langt sigt havde det ingen indvirkning på niveauet af cirkulerende antistoffer.

I et tredje studie med voksne i alderen 50-93 år blev det vist, at Prevenar 13 kan gives samtidig med årstidsbestemt tetravalent inaktiveret influenzavaccine (QIV). Immunresponsen på alle fire QIV-stammer var non-inferiort, når Prevenar 13 blev givet samtidig med QIV, sammenlignet med QIV givet alene.

Immunresponsen på Prevenar 13 var non-inferiort, når Prevenar 13 blev givet samtidig med QIV, sammenlignet med Prevenar 13 givet alene. Som det er tilfældet ved samtidig administration af trivalente vacciner, var immunresponsen på visse pneumokokserotyper lavere, når de 2 vacciner blev givet samtidig.

Samtidig administration af andre vacciner er ikke undersøgt.

Forskellige vacciner til injektion skal altid gives på forskellige vaccinationssteder.

Samtidig administration af Prevenar 13 og 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine er ikke blevet undersøgt. I kliniske studier, hvor Prevenar 13 blev administreret 1 år efter 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, var immunresponsen lavere for alle serotyper, sammenlignet med Prevenar 13 givet til personer, der ikke tidligere var blevet immuniseret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. Den kliniske betydning heraf er ukendt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af 13-valent konjugeret pneumokokvaccine til gravide kvinder. Prevenar 13 bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om 13-valent konjugeret pneumokokvaccine udskilles i human mælk.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Prevenar 13 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

En analyse af bivirkninger rapporteret efter markedsføring i grupper, der fik administreret Prevenar 13 samtidig med Infanrix hexa, sammenlignet med grupper, der alene fik administreret Prevenar 13, antyder en potentiel øget risiko for krampeanfald, med eller uden feber, og for hypotoniske hyporesponsive episoder.

Bivirkninger, som er blevet indberettet for alle aldersgrupper i forbindelse med kliniske studier eller efter markedsføring, er opført i dette afsnit opdelt efter systemorganklasse i faldende orden efter frekvens og alvor. Frekvensen defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Vaccinens sikkerhed blev vurderet i kontrollerede kliniske studier, hvor 14.267 doser blev givet til 4.429 raske spædbørn i alderen fra 6 uger ved første vaccination og i alderen 11-16 måneder ved booster-dosen. I alle studier med spædbørn blev Prevenar 13 administreret sammen med vacciner, der er almen praksis inden for børnevacciner (se pkt. 4.5).

Sikkerheden hos 354 børn uden tidligere vaccination (i alderen 7 måneder til 5 år) blev også vurderet.

De hyppigst indberettede bivirkninger hos børn i alderen 6 uger til 5 år var reaktioner på vaccinationsstedet, feber, irritabilitet, nedsat appetit og forøget og/eller nedsat søvn.

I et klinisk studie med børn vaccineret i 2-, 3- og 4-måneders alderen sås feber ≥ 38 °C med en højere forekomst blandt børn, som fik Prevenar (7-valent) samtidig med Infanrix hexa (28,3-42,3 %) end hos børn, som fik Infanrix hexa alene (15,6-23,1 %). Efter en booster-dosis ved 12-15-måneders alderen

blev feber ≥ 38 °C rapporteret hos 50,0 % af de børn, der fik Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa samtidig, sammenlignet med 33,6 % hos børn, der fik Infanrix alene. Reaktionen var overvejende moderate (under eller lig med 39 °C) og forbigående.

I den primære serie med Prevenar 13 blev der hyppigere indberettet reaktioner på vaccinationsstedet hos børn over 12 måneder sammenlignet med spædbørn.

Uønskede reaktioner fra kliniske studier

I kliniske studier var sikkerhedsprofilen for Prevenar 13 sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for Prevenar. De følgende hyppigheder er baseret på uønskede reaktioner, der blev vurderet i kliniske studier med Prevenar 13:

Immunsystemet:

Sjældent: Overfølsomhedsreaktion, herunder ansigtsødem, dyspnø, bronkospasmer.

Nervesystemet:

Ikke almindelig: Krampeanfald (herunder feberkramper).

Sjældent: Hypotonisk hyporesponsiv episode.

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Nedsat appetit.

Almindelig: Opkastning, diarré.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Udslæt

Ikke almindelig: Urticaria eller urticaria-lignende udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Pyreksi, irritabilitet, erytem, induration/hævelse eller smerte/ømhed på vaccinationsstedet, døsighed, dårlig søvnkvalitet
Erytem eller induration/hævelse på vaccinationsstedet 2,5 -7,0 cm (efter booster-dosis og hos ældre børn [i alderen 2 til 5 år])

Almindelig: Pyreksi > 39 °C, bevægelseshæmning på vaccinationsstedet (pga. smerter), erytem eller induration/hævelse 2,5 -7,0 cm (efter spædbørnsserien) på vaccinationsstedet

Ikke almindelig: Erytem, induration/hævelse $> 7,0$ cm på vaccinationsstedet, gråd.

Yderligere oplysninger om specielle populationer:

Apnø hos spædbørn, der er født meget for tidligt (≤ 28 ugers svangerskab) (se pkt. 4.4).

Børn og teenagere i alderen 6-17 år

Sikkerheden er undersøgt hos 592 børn (294 børn i alderen 5-10 år, som tidligere var immuniserede med mindst 1 dosis Prevenar, og hos 298 børn i alderen 10-17 år, som ikke tidligere var blevet vaccineret med en pneumokokvaccine).

De hyppigste bivirkninger hos børn i alderen 6-17 år:

Nervesystemet:

Almindelig: Hovedpine.

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Nedsat appetit.

Ikke almindelig: Opkastning, diarré.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Udslæt, urticaria eller urticaria-lignende udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Irritabilitet, erytem på vaccinationsstedet, induration/hævelse eller smerte/ømhed på vaccinationsstedet (herunder nedsat bevægelighed), døsighed, dårlig søvnkvalitet.

Almindelig: Pyreksi.

Andre bivirkninger, som tidligere er set hos børn i alderen 6 uger til 5 år, kan være relevante for denne aldersgruppe også, men blev ikke set i dette studie, hvilket kan skyldes det begrænsede antal børn i studiet.

Yderligere information om særlige populationer

Børn og unge med seglcelleanæmi eller hiv-infektion eller som har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation har en tilsvarende bivirkningshyppighed med undtagelse af hovedpine, opkastning, diarré, pyreksi, træthed, artralgi og myalgi, som var meget almindelige.

Voksne fra 18 år samt ældre personer

Sikkerheden blev vurderet i 7 kliniske studier med deltagelse af 91.593 voksne i alderen 18-101 år. Prevenar 13 blev administreret til 48.806 voksne, 2.616 (5,4 %) i alderen 50-64 år og 45.291 (92,8 %) over 65 år. Et af de 7 studier inkluderede en gruppe voksne i alderen 18-49 år (n=899), der fik Prevenar 13, og som ikke tidligere var blevet vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. Af dem, som fik Prevenar 13, var 1.916 blevet vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 3 år før studievaccinationen, og 46.890 var ikke tidligere vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Der sås en tendens til lavere forekomst af bivirkninger med højere alder: Voksne > 65 år (uanset tidligere pneumokokvaccinationsstatus) indberettede færre bivirkninger end yngre voksne, hvor bivirkninger generelt forekom hyppigst hos de yngste voksne i alderen 18-29 år.

Samlet set var frekvenskategorierne ens i alle aldersgrupper, med undtagelse af opkastning, som var meget almindelig ($\geq 1/10$) hos voksne i alderen 18-49 år og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) i alle andre aldersgrupper, og pyreksi, som var meget almindelig hos voksne i alderen 18-29 og almindelig i alle andre aldersgrupper. Svær smerte/ømhed på vaccinationsstedet og svær begrænsning i armens bevægelighed var meget almindelig hos voksne i alderen 18-39 år og almindelig i alle andre aldersgrupper.

Bivirkninger fra kliniske studier

Lokale reaktioner og systemiske bivirkninger blev registreret dagligt i 14 dage efter hver vaccination i 6 kliniske studier og i 7 dage i det sidste studie. Nedenstående frekvenser er baseret på bivirkninger, der blev vurderet i kliniske studier med Prevenar 13 til voksne.

Metabolisme og ernæring:

Meget almindelig: Nedsat appetit.

Nervesystemet:

Meget almindelig: Hovedpine.

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Diaré, opkastning (hos voksne i alderen 18-49 år).

Almindelig: Opkastning (hos voksne i alderen 50 år og derover).

Ikke almindelig: Kvalme.

Immunsystemet:

Ikke almindelig: Overfølsomhedsreaktioner herunder ansigtsødem, dyspnø og bronkospasmer.

Hud og subkutane væv:

Meget almindelig: Udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Kulderystelser, træthed, erytem på vaccinationsstedet, induration/hævelser på vaccinationsstedet, smerter/ømhed på vaccinationsstedet (svær smerte/ømhed på vaccinationsstedet meget almindelig hos voksne i alderen 18-39 år), begrænsning i armens bevægelighed (svær begrænsning i armens bevægelighed meget almindelig hos voksne i alderen 18-39).

Almindelig: Pyreksi (meget almindelig hos voksne i alderen 18-29 år).

Ikke almindelig: Lymfadenopati i området omkring vaccinationsstedet.

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Meget almindelig: Artralgi, myalgi.

Samlet set sås ingen signifikante forskelle i frekvensen af bivirkninger, når Prevenar 13 blev givet til voksne, der tidligere var blevet vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine.

Yderligere information om særlige populationer

Voksne med hiv-infektion har en tilsvarende bivirkningshyppighed med undtagelse af pyreksi og opkastning, som var meget almindelige, og kvalme som var almindelig.

Voksne, der har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation, har en tilsvarende bivirkningshyppighed med undtagelse af pyreksi og opkastning, som var meget almindelige.

Der observeredes en højere frekvens af nogle af de indberettede systemiske reaktioner, når Prevenar 13 blev administreret samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV) sammenlignet med TIV givet alene (hovedpine, kulderystelser, udslæt, nedsat appetit, artralgi og myalgi) eller Prevenar 13 givet alene (hovedpine, træthed, udslæt, nedsat appetit og artralgi).

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af Prevenar13

Nedenstående anses for at være bivirkninger ved Prevenar 13. Da disse reaktioner er baseret på spontane indberetninger, kan hyppigheden ikke bestemmes og betragtes derfor som ikke kendt.

Blod og lymfesystem:

Lymfadenopati (lokaliseret til området omkring vaccinationsstedet).

Immunsystemet:

Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, herunder shock; angioødem.

Hud og subkutane væv:

Erythema multiforme.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Urticaria på vaccinationsstedet, dermatitis på vaccinationsstedet, pruritus på vaccinationsstedet, flushing.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med Prevenar 13 er ikke sandsynlig, da vaccinen leveres i en fyldt injektionssprøjte. Der har dog hos spædbørn og børn været indberetninger om overdosering med Prevenar 13 defineret som efterfølgende doser, der blev administreret tættere på den tidligere dosis end anbefalet. Generelt er de uønskede hændelser, som blev indberettet ved overdosering, i overensstemmelse med de hændelser, som blev indberettet med doser givet i de anbefalede pædiatriske tidsplaner for Prevenar 13.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, pneumokokvacciner; ATC-kode: J07AL02

Prevenar 13 indeholder de 7 pneumokok kapsulære polysaccharider, som er indeholdt i Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), plus 6 yderligere polysaccharider (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) som alle er konjugeret til CRM₁₉₇ bærerprotein.

Sygdomsbyrde

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Baseret på overvågning af serotyper i Europa, som blev udført, før Prevenar blev introduceret, estimeres det, at Prevenar 13 dækker 73-100 % (afhængigt af land) af de serotyper, som forårsager invasiv pneumokoksygdom hos børn under 5 år. I denne aldersgruppe udgør serotyperne 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A 15,6 % til 59,7 % af invasive sygdomme, afhængigt af land, den undersøgte tidsperiode, og anvendelsen af Prevenar.

Akut otitis media (Acute otitis media (AOM)) er en almindelig børnesygdom med forskellige ætiologier. Bakterier kan være ansvarlige for 60-70 % af kliniske tilfælde af AOM. *S. pneumoniae* er en af de mest almindelige årsager til bakteriel AOM på verdensplan.

Det estimeres, at Prevenar 13 dækker over 90 % af de serotyper, som forårsager antimikrobiel-resistent IPD.

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Forekomsten af pneumokoksygdom hos børn og teenagere i alderen 5-17 år er lav, men der er en øget risiko for morbiditet og mortalitet ved underliggende komorbiditet.

Voksne fra 18 år samt ældre personer

Pneumoni er den hyppigste kliniske manifestation af pneumokoksygdom hos voksne.

Den rapporterede hyppighed af samfundserhvervet pneumoni (community-acquired pneumonia (CAP)) og IPD i Europa varierer fra land til land, øges fra 50 års-alderen og er højest hos personer i alderen ≥ 65 år. *S. pneumoniae* er den hyppigste årsag til CAP og anslås at være ansvarlig for ca. 30 % af alle indlæggelseskrævende tilfælde af CAP hos voksne i industrilandene.

Bakteriæmisk pneumoni (ca. 80 % af IPD-tilfælde hos voksne), bakteriæmi uden fokus og meningitis er de hyppigste manifestationer af IPD hos voksne. Baseret på overvågningsdata efter markedsføring af Prevenar, men før Prevenar 13 blev inkluderet i børnevaccinationsprogrammet, kan pneumokokserotyperne i Prevenar 13 være ansvarlige for mindst 50-76 % af tilfældene af IPD hos voksne (afhængigt af land).

Risikoen for CAP og IPD hos voksne øges desuden med underliggende kroniske sygdomstilstande, særligt ved anatomisk eller funktionel aspleni, diabetes mellitus, astma, kronisk kardiovaskulær eller pulmonal sygdom, nyre- eller leversygdom, og risikoen er højest hos immunsupprimerede personer, f.eks. personer med maligne hæmatologiske sygdomme eller hiv-infektion.

Kliniske immunogenicitetsstudier med Prevenar 13 hos spædbørn, børn og teenagere

Den beskyttende virkning af Prevenar 13 mod IPD er ikke blevet undersøgt. Som anbefalet af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) er vurderingen af den potentielle virkning mod IPD hos spædbørn og børn baseret på en sammenligning af immunrespons over for de syv fælles serotyper, som Prevenar 13 og Prevenar har til fælles, for hvilke en beskyttende virkning er blevet påvist (for Prevenar (7-valent) virkning hos spædbørn og børn, se nedenfor). Immunresponsen over for de 6 yderligere serotyper blev også målt.

Immunrespons hos spædbørn efter en primær serie med tre doser

Der er udført kliniske studier i flere europæiske lande og i USA med anvendelse af en række vaccinationsplaner, herunder to randomiserede non-inferioritetsstudier (i Tyskland en 2, 3 og 4 måneders primærserie (studie 006) og i USA en 2, 4 og 6 måneders primær serie (studie 004)). I disse to studier blev pneumokok-immunresponsen sammenlignet ved hjælp af en række non-inferioritetskriterier, herunder procentdelen af forsøgspersoner med serum-anti-polysaccharid serotypespecifik-IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ en måned efter de primære serier, samt sammenligning af IgG geometriske gennemsnitskoncentrationer (ELISA GMC'er). Derudover blev funktionelle antistoftitre (OPA) sammenlignet mellem forsøgspersoner, der fik Prevenar 13 og Prevenar. For de seks yderligere serotyper blev disse værdier sammenlignet med det laveste respons blandt alle de syv fælles serotyper hos Prevenar-behandlede forsøgspersoner.

Sammenligningerne af non-inferioritet immunresponsen for studie 006, baseret på andelen af spædbørn som opnåede anti-polysaccharid IgG-koncentrationer $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, ses i tabel 1. Resultaterne for studie 004 var de sammenlignelige. Prevenar 13s non-inferioritet blev påvist for de 7 fælles serotyper (den nedre grænse af 95 % CI for forskellen i procent af respondere ved $0,35 \mu\text{g/ml}$ mellem grupperne var $> -10 \%$). Undtagelsen er serotype 6B i studie 006 og serotype 6B og 9V i studie 004, hvor non-inferioritet med en lille margin ikke blev opnået. Alle syv almindelige serotyper opfyldte de foruddefinerede kriterier for non-inferioritet for IgG ELISA GMC'er. Prevenar 13 fremkaldte sammenlignelige, om end lidt lavere, antistofniveauer end Prevenar for de 7 almindelige serotyper. Den kliniske relevans af disse forskelle kendes ikke.

Non-inferioritet blev opnået for de 6 yderligere serotyper baseret på andelen af børn, som opnåede antistofkoncentrationer $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ og sammenligning af IgG ELISA GMC'er i studie 006 og blev opnået for 5 ud af 6 serotyper med undtagelse af serotype 3 i studie 004. For serotype 3 var procentdelen af personer, der fik Prevenar 13, med serum IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 98,2 % (studie 006) og 63,5 % (studie 004).

Tabel 1: Sammenligning af andelen af personer, som opnåede en pneumokok anti-polysaccharid IgG koncentration $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ efter dosis 3 i spædbarnsvaccinationsserien – studie 006			
Serotyper	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valent Prevenar % (N=277-279)	Forskel (95 % CI)
7-valent Prevenar serotyper			
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)
Yderligere serotyper i 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)

* Serotypen i Prevenar med den laveste procentmæssige responsrate var 6B i studie 006 (87,1 %)

Prevenar 13 fremkaldte funktionelle antistoffer over for alle 13 vaccineserotyper i studie 004 og 006. For de 7 almindelige serotyper var der ingen forskel mellem grupperne på andelen af forsøgspersoner med OPA titre $\geq 1:8$. De syv fælles serotyper opnåede alle i studie 006 og 004, at henholdsvis > 96 % og > 90 % af personerne, der fik Prevenar 13, havde en OPA titre $\geq 1:8$ en måned efter den primære serie.

For hver af de 6 yderligere serotyper fremkaldte Prevenar 13 OPA titre $\geq 1:8$ i 91,4 % til 100 % af de vaccinerede en måned efter den primære serie i studie 004/006. De geometriske gennemsnitstitre for funktionelle antistoffer (OPA) for serotype 1, 3 og 5 var lavere end titrene for hver af de andre yderligere serotyper. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til den beskyttende virkning kendes ikke.

Immunrespons hos spædbørn efter en primær serie med to doser

Immunogenicitet hos spædbørn efter to doser er blevet dokumenteret i fire studier. Andelen af spædbørn, som opnåede en pneumokok anti-kapsulær polysaccharid IgG-koncentration $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ en måned efter den anden dosis, varierede fra 79,6 % til 98,5 % for 11 af de 13 serotyper i vaccinen. Færre spædbørn opnåede denne tærskelværdi af antistofkoncentrationen for serotype 6B (27,9 % til 57,3 %) og 23F (55,8 % til 68,1 %) i alle studier, som anvendte et 2, 4 måneders program, sammenlignet med 58,4 % for serotype 6B og 68,6 % for 23F i det studie, som anvendte et 3, 5 måneders program. Efter booster-dosen sås for alle vaccine-serotyper, herunder 6B og 23F, et immunrespons foreneligt med tilstrækkelig priming med en primær serie på to doser. I et studie i Storbritannien var det funktionelle antistofrespons (OPA) sammenligneligt for alle serotyper, herunder 6B og 23F, i behandlingsgrupperne med Prevenar og Prevenar 13 efter de primære serier ved 2- og 4-måneders alderen, og efter booster-dosen ved 12-måneders alderen. For personer, som fik Prevenar 13, var andelen af respondenter med OPA titre $\geq 1:8$ mindst 87 % efter spædbarnsvaccinationsserien og mindst 93 % efter booster-dosen. De geometriske gennemsnitstitre for OPA for serotyperne 1, 3 og 5 var lavere end titrene for hver af de andre yderligere serotyper. Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke.

Booster-respons hos spædbørn efter primære serier med to og tre doser

Efter booster-dosen steg antistofkoncentrationerne fra præ-booster niveau for alle 13 serotyper. Antistofkoncentrationer efter booster-dosen var højere for de 12 serotyper end de koncentrationer, som blev opnået efter den primære spædbørnsserie. Disse observationer er forenelige med tilstrækkelig

priming (induktion af immunologisk hukommelse). Immunresponset for serotype 3 efter booster-dosen var ikke øget over de niveauer, som sås efter børnevaccinationsserierne. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til induktion af den immunologiske hukommelse over for serotype 3 kendes ikke.

Antistofrespons over for booster-doser efter primære spædbørnsserier med to eller tre doser, var sammenlignelige for alle 13 serotyper i vaccinen.

For børn i alderen fra 7 måneder til 5 år, resulterede alderssvarende catch-up-immuniseringsplaner (som beskrevet i pkt. 4.2) i niveauer af anti-kapsulær polysaccharid IgG-antistofrespons over for hver af de 13 serotyper, der som minimum var sammenlignelige med dem fra en primær spædbørnsserie med 3 doser.

Antistofpersistens og immunologisk hukommelse er undersøgt i et studie hos raske børn, som fik 1 enkelt dosis Prevenar 13 mindst 2 år efter at de tidligere var blevet vaccineret med enten 4 doser Prevenar, en 3-dosis børneserie Prevenar efterfulgt af Prevenar 13 ved 12-måneders alderen eller 4 doser Prevenar 13.

En enkelt dosis Prevenar 13 givet til børn på omkring 3,4 år, uanset om de var vaccineret med Prevenar eller Prevenar 13, fremkaldte kraftigt antistofrespons for både de syv fælles serotyper og de seks yderligere serotyper i Prevenar 13.

Siden markedsføringen af 7-valent Prevenar i 2000 har overvågningsdata for pneumokok-sygdomme ikke vist, at immuniteten, som blev fremkaldt af Prevenar i spædbarnsalderen, aftager med tiden.

Præmature spædbørn

Sikkerheden og immungeniciteten overfor Prevenar 13 indgivet i 2-, 3-, 4- og 12-måneders alderen blev vurderet hos ca. 100 for tidligt fødte spædbørn (estimeret gestationsalder [EGA] var i gennemsnit 31 uger, interval 26-36 uger) og sammenlignet med ca. 100 spædbørn født til terminen (gennemsnitlig EGA 39 uger, interval 37-42 uger).

Immunreaktionen hos for tidligt fødte spædbørn og spædbørn født til terminen blev sammenlignet ved brug af den andel af forsøgspersoner, som opnåede en polysaccharid-pneumokok-IgG-bindende antistofkoncentration på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned efter spædbørnsserien. Den metode, som blev anvendt til sammenligning af immungeniciteten mellem Prevenar 13 og Prevenar, var baseret på WHO's retningslinjer.

Mere end 85 % opnåede en polysaccharid-pneumokok-IgG-bindende antistofkoncentration på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned efter spædbørnsserien, med undtagelse af serotype 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) og 6B (72,7 %) i den præmature gruppe. For disse 3 serotyper var der blandt de præmature spædbørn en signifikant lavere andel af børn med respons end blandt spædbørnene født til terminen. Cirka en måned efter booster-dosen var andelen af børn, som opnåede denne grænseværdi for antistofkoncentration, > 97 % i begge grupper, med undtagelse af serotype 3 (71 % hos præmature spædbørn og 79 % hos spædbørn født til terminen). Det vides ikke, om præmature børn udvikler immunologisk hukommelse overfor alle serotyperne. Generelt var GMC for serotypespecifik IgG lavere hos præmature spædbørn end hos spædbørn født til terminen.

Efter spædbørnsserien var OPA-GMT den samme hos præmature spædbørn som hos spædbørn født til terminen, bortset fra serotype 5, som var lavere hos præmature spædbørn. OPA-GMT efter booster-dosen var i forhold til OPA-GMT efter spædbørneserien på samme niveau eller lavere for 4 serotyper (4, 14, 18C og 19F) og var statistisk set signifikant højere for 6 ud af 13 serotyper (1, 3, 5, 7F, 9V og 19A) blandt præmature spædbørn sammenlignet med 10 ud af 13 serotyper (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A og 23F) blandt spædbørnene født til terminen.

Børn i alderen 12-59 måneder, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent)

Efter administration af 1 enkelt dosis Prevenar 13 til børn (12-59 måneder), som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent) (enten 2- eller 3-dosis primær serie plus booster), var andelen, der opnåede IgG-niveauer $\geq 0,35$ mikrogram/ml og OPA-titre $\geq 1:8$, mindst 90 %. Tre serotyper (serotype 1, 5 og 6A) af de seks yderligere serotyper udviste imidlertid lavere IgG-GMC og OPA-GMT sammenlignet med børn, som havde fået mindst en tidligere vaccination med Prevenar 13. Den kliniske betydning af lavere GMC og GMT kendes ikke.

Uvaccinerede børn (12-23 måneder)

Studier med Prevenar (7-valent) hos uvaccinerede børn (12-23 mdr.) viste, at 2 doser er nødvendigt for at opnå serum-IgG-koncentrationer for 6B og 23F, der er sammenlignelige med de serumkoncentrationer, der opnås med en 3-dosis børneserie.

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Prevenar 13 fremkaldte antistofrespons for alle 13 serotyper i et open-labelstudie med 592 raske børn og teenagere, herunder hos dem med astma (17,4 %), som kan være præ-disponerede for pneumokokinfektion. Der blev givet en enkelt dosis Prevenar 13 til børn i alderen 5-10 år, som tidligere var vaccineret med mindst en dosis Prevenar samt til børn og teenagere i alderen 10-17 år, som ikke tidligere havde fået en pneumokokvaccine.

I begge aldersgrupper, både 5-10-års-alderen og 10-17-års-alderen, var antistofresponsen for Prevenar 13 non-inferiør i forhold til Prevenar for de 7 fælles serotyper og i forhold til Prevenar 13 for de 6 yderligere serotyper sammenlignet med antistofresponsen efter 4 doser hos børn vaccineret i alderen 2-, 4-, 6- og 12-15 måneder målt på serum IgG.

Hos børn og teenagere i alderen 10-17 år var OPA-GMT 1 måned efter vaccination non-inferiør i forhold til OPA-GMT i aldersgruppen 5-10 år for 12 af de 13 serotyper (undtaget serotype 3).

Immunrespons efter subkutan administration

Subkutan administration af Prevenar 13 blev vurderet i et ikke-komperativt studie med 185 raske japanske spædbørn og børn, som fik 4 doser, da de var 2, 4, 6 og 12-15 måneder gamle. Studiet viste, at sikkerhed og immunogenicitet generelt var sammenlignelige med observationer fundet i studier med intramuskulær administration.

Effektivitet af Prevenar 13

Invasiv pneumokoksygdom

Data publiceret af Public Health i England viste, at 4 år efter Prevenar blev introduceret som en primær spædbørns serie med 2 doser samt booster-dosis i barnets andet leveår og med 94 % vaccinationstilslutning, var der i England og Wales en reduktion på 98 % (95 % CI 95; 99) i sygdom forårsaget af de 7 vaccineserotyper. 4 år efter skiftet til Prevenar 13, varierede den yderligere reduktion i hyppigheden af IPD forårsaget af de 7 serotyper i Prevenar fra 76 % hos børn under 2 år til 91 % hos børn i alderen 5-14 år.

De serotype-specifikke reduktioner for hver af de 5 yderligere serotyper i Prevenar 13 (der blev ikke observeret nogen tilfælde af serotype 5 IPD) vises efter aldersgruppe i tabel 2. De varierede fra 68 % (serotype 3) til 100 % (serotype 6A) for børn under 5 år. Der blev også observeret signifikante reduktioner i hyppigheden hos ældre aldersgrupper, som ikke var blevet vaccineret med Prevenar 13 (indirekte virkning).

Tabel 2: Antal serotype-specifikke tilfælde og reduktioner i hyppigheden af IPD i 2013/14 sammenlignet med 2008/09-2009/10 (2008/10) efter alder i England og Wales									
	<5 år			5 - 64 år			≥65 år		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% reduktion i hyppighed (95 % CI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% reduktion i hyppighed (95 % CI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% reduktion i hyppighed (95 % CI*)
Yderligere serotyper, som Prevenar 13 beskytter imod									
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 %) **
[§] Korrigeret for andelen af serotypebestemte prøver, manglende alder, niveau sammenlignet med 2009/10 og for udviklingen i total invasiv pneumokoksygdom frem til 2009/10 (hvorefter der ikke blev anvendt tendenskorrigering). * 95 % CI opskaleret fra et Poisson-interval baseret på en 2,1 overspredning ud fra modellering af alle præ-Prevenar IPD-data 2000-06. ** p<0,005 for at dække 6A hvor p=0,002									

Otitis media (OM)

I et publiceret studie fra Israel, med anvendelse af en primær spædbørnsserie med 2 doser plus en booster-dosis i barnets andet leveår, blev indvirkningen af Prevenar 13 på OM dokumenteret i et populationsbaseret aktivt overvågningssystem med dyrkning af mellemørevæske, suget ud ved myringopunktur, hos israelske børn under 2 år med OM.

Efter introduktionen af Prevenar og senere Prevenar 13 var der en nedgang i hyppigheden fra 2,1 til 0,1 tilfælde per 1.000 børn (95 %) for Prevenar-serotyperne plus serotype 6A og en nedgang i hyppigheden fra 0,9 til 0,1 tilfælde per 1.000 børn (89 %) for de øvrige serotyper 1, 3, 5, 7F og 19A i Prevenar 13. Den samlede årlige hyppighed af pneumokok-OM faldt fra 9,6 til 2,1 tilfælde pr. 1.000 børn (78 %) mellem juli 2004 (før Prevenar blev introduceret) og juni 2013 (efter Prevenar 13 var introduceret).

Pneumoni

I et multicenter-observationsstudie i Frankrig, hvor perioderne før og efter skift fra Prevenar til Prevenar 13 blev sammenlignet, var der en reduktion på 16 % (2.060 til 1.725 tilfælde) i det samlede antal tilfælde af samfundserhvervet pneumoni (CAP) registreret på skadestuer hos børn i alderen fra 1 måned til 15 år.

Reduktionerne var på 53 % (167 til 79 tilfælde) (p<0,001) for CAP-tilfælde med pleural effusion og 63 % (64 til 24 tilfælde) (p<0,001) for mikrobiologisk bekræftede tilfælde af pneumokok-CAP. I det andet år efter introduktion af Prevenar 13 var det samlede antal CAP-tilfælde forårsaget af de 6 yderligere vaccineserotyper i Prevenar 13 reduceret fra 27 til 7 isolater (74 %).

Reduktionen af pneumoni af alle årsager var mest udtalt i den yngre vaccinationsaldersgruppe med en nedgang på henholdsvis 31,8 % (757 til 516 tilfælde) og 16,6 % (833 til 695 tilfælde) i aldersgruppen < 2 år og 2 - 5 år. Hyppigheden hos ældre og overvejende ikke vaccinerede børn (> 5 år) ændrede sig ikke i løbet af studiet.

I et igangværende overvågningssystem (2004 - 2013) for at dokumentere indflydelsen af Prevenar og senere Prevenar 13 på CAP hos børn under 5 år i det sydlige Israel med anvendelse af en primær serie med 2 doser og en booster-dosis i det andet leveår var der en reduktion på 68 % (95 % CI 73; 61) i ambulante patientbesøg og på 32 % (95 % CI 39; 22) i indlæggelser på grund af alveolær CAP efter introduktionen af Prevenar 13 sammenlignet med perioden inden Prevenar blev introduceret.

Effekt på nasofaryngeal kolonisering

Et overvågningsstudie i Frankrig omfattende børn med akut otitis media evaluerede ændringer i den nasofaryngeale pneumokok-serotype-forekomst efter indførelse af Prevenar (7-valent) og senere Prevenar 13. Prevenar 13 reducerede signifikant hyppigheden af nasofaryngeal-bærere af de 6 yderligere serotyper (og serotype 6C) kombineret og af serotyperne 6C, 7F og 19A individuelt, når der sammenlignes med Prevenar. En reduktion i antal bærere sås også for serotype 3 (2,5 % vs 1,1 %; $p = 0,1$). Der observeredes ingen bærere af serotyperne 1 og 5.

Effekten af pneumokok-konjugat-vaccination på nasofaryngeal bærertilstand blev undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet studie i Israel, i hvilket børn fik enten Prevenar 13 eller Prevenar (7-valent) i 2-, 4-, 6- og 12-måneders alderen. Prevenar 13 reducerede signifikant nylig identificeret nasofaryngeal forekomst af de 6 yderligere serotyper (og serotype 6C) kombineret samt af serotype 1, 6A, 6C, 7F og 19A individuelt ved sammenligning med Prevenar. Der sås ingen reduktion i serotype 3, og for serotype 5's vedkommende var kolonisering for sjældent til at eventuel indflydelse kunne vurderes. For 6 af de resterende 7 fælles serotyper observeredes samme hyppighed af nasofaryngeal bærertilstand i de 2 vaccine-grupper; for serotype 19F observeredes en signifikant reduktion.

Dette studie dokumenterede en reduktion af *S. pneumoniae* 19A, 19F og 6A, som ikke var følsomme overfor forskellige antibiotika. Reduktionen var mellem 34% til 62% afhængig af serotype og antibiotika.

Beskyttende effekt af Prevenar (7-valent vaccine) hos spædbørn og børn

Virningen af 7-valent Prevenar blev evalueret i to større studier – Northern California Kaiser Permanente (NCKP)-studiet, og det finske Otitis Media studie (FinOM). Begge studier var randomiserede, dobbelt-blindede, aktivt kontrollerede studier, hvor spædbørn blev randomiseret til at få enten Prevenar eller kontrolvaccine (NCKP, meningokok serogruppe C CRM-konjugat [MnCC]-vaccine; FinOM, hepatitis B-vaccine) i en serie med fire doser i 2-, 4-, 6- og 12-15-måneders alderen. Resultater om den beskyttende effekt fra disse studier (for invasiv pneumokoksygdom, pneumoni og akut otitis media) præsenteres nedenunder (tabel 3).

Test	N	VE ²	95 % CI
NCKP: Vaccineserotype IPD ³	30.258	97 %	85; 100
NCKP: Klinisk pneumoni med abnorm thorax røntgen	23.746	35 %	4; 56
NCKP: Akut otitis media (AOM) ⁴	23.746		
Totalt antal episoder		7 %	4; 10
Tilbagevendende AOM (3 episoder i løbet af 6 måneder, eller 4 episoder i løbet af et år)		9 %	3; 15
Tilbagevendende AOM (5 episoder i løbet af 6 måneder, eller 6 episoder i løbet af 1 år)		23 %	7; 36
Drænlæggelse		20,3 %	2; 35
FinOM: AOM	1.662		
Totalt antal episoder		6 %	-4; 16
Alle pneumokok AOM		34 %	21; 45
Vaccineserotype AOM		57 %	44; 67
s effekt ¹ Per protokol			
² Vaccinens effekt			
³ Oktober 1995 til 20. april 1999			
⁴ Oktober 1995 til 30. april 1998			

Effektivitet af 7-valent Prevenar

Effektiviteten (både direkte og indirekte virkning) af 7-valent Prevenar mod pneumokoksygdom er blevet evalueret i både immuniseringsprogrammer med primære spædbørnsserier med 3 og 2 doser, hver med booster-doser (tabel 4). Som følge af den udbredte anvendelse af Prevenar, er hyppigheden af IPD konstant blevet betydeligt reduceret.

Når screeningsmetoden anvendes, var serotype-specifikke estimater for effektiviteten af 2 doser under 1-års alderen i Storbritannien 66 % (-29, 91 %) og 100 % (25, 100 %) for henholdsvis serotype 6B and 23F.

Land (Markedsføringsår)	Anbefalet plan	Sygdomsreduktion i %	95 % CI
UK (England og Wales) ¹ (2006)	2, 4 og 13 måneder	<u>Vaccineserotyper:</u> To doser før 1-års alderen: 85 %	49; 95 %
USA (2000)	2, 4, 6, 12 og 15 måneder	Vaccineserotyper: 98 % Alle serotyper: 77 %	97; 99 %
Børn < 5 ²			73; 79 %
Personer ≥ 65 ³			NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4 og 12 måneder	Alle serotyper: 73 % <u>Vaccineserotyper:</u> Spædbørnsserie med 2 doser: 99 % Gennemført plan: 100 %	NA 92; 100 % 82; 100 %
¹ Børn < 2 år. Beregnet effektivitet af vaccinen pr. juni 2008 (Broome-metoden).			
² 2005 data.			
³ 2004 data.			
⁴ Børn < 5 år. Januar 2005 til december 2007. Fuldstændig effektivitet for rutine 2+1 planen endnu ikke tilgængelig.			

Akut otitis media

Effektiviteten af Prevenar i en 3+1 plan er også blevet observeret for akut otitis media og pneumoni siden vaccinen blev introduceret i et nationalt immuniseringsprogram. I en retrospektiv evaluering af en stor amerikansk forsikringsdatabase, blev konsultationer for AOM reduceret med 42,7 %, og medicinsk behandling for AOM med 41,9 %, hos børn under 2-års alderen, sammenlignet med en *basisline* fra før markedsføringstilladelse (2004 versus 1997-99). I en sammenlignelig analyse, blev

indlæggelser og ambulante besøg for pneumoni af alle årsager reduceret med hhv. 52,4 % og 41,1 %. For de hændelser, som blev specifikt identificeret som pneumokokpneumoni, var de observerede reduktioner i indlæggelser og ambulatoriebesøg hhv. 57,6 % og 46,9 % hos børn under 2-års alderen, sammenlignet med en basislinje fra før markedsføringstilladelse (2004 versus 1997-99). Mens et direkte årsag-virkningsforhold ikke kan udledes fra observationsanalyser af denne type, tyder disse fund på, at Prevenar spiller en vigtig rolle ved at reducere byrden af slimhindesygdomme (AOM og pneumoni) hos målpopulationen.

Studie af effekten hos voksne på 65 år og derover

Effekten mod vaccintype (VT) pneumokok-CAP og -IPD blev vurderet i et omfattende randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie (CAPiTA - Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) i Holland. 84.496 forsøgspersoner i alderen 65 år og derover fik en enkelt vaccination med enten Prevenar 13 eller placebo efter randomisering 1:1.

CAPiTA-studiet inkluderede frivillige forsøgspersoner ≥ 65 år, hvis demografiske og sundhedsmæssige karakteristik kan adskille sig fra dem, der ønsker vaccination.

Der blev konstateret en første episode af indlæggelseskrævende pneumoni bekræftet med thoraxrøntgen hos ca. 2 % i denne population (n=1.814 forsøgspersoner), hvoraf 329 tilfælde var bekræftet pneumokok-CAP, og 182 tilfælde var VT-pneumokok-CAP i per protokol-populationen og den modificerede intent-to-treat-population (mITT).

Effekt blev påvist for de primære og sekundære endepunkter i per protokol-populationen (tabel 5).

Tabel 5: Vaccineeffekt (VE) for de primære og sekundære endepunkter i CAPiTA-studiet (pr. protokol-population)					
Effektendepunkter	Tilfælde			VE (%) (95,2 % CI)	p-værdi
	I alt	Prevenar 13-gruppen	Placebogruppen		
<i>Primært endepunkt</i>					
Første episode af bekræftet VT-pneumokok-CAP	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Sekundære endepunkter</i>					
Første episode af bekræftet NB/NI¹ vaccintype-pneumokok-CAP	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Første episode af VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – ikke-bakteriæmisk/ikke-invasiv ² VT-IPD – vaccintype-invasiv pneumokoksygdom					

Den beskyttende virkning mod en første episode af VT-pneumokok-CAP, ikke-bakteriæmisk/ikke-invasiv VT-pneumokok-CAP og VT-IPD blev bevaret gennem hele studiet, der varede 4 år.

Studiet var ikke designet til at påvise VT-effekten i undergrupper, og antallet af forsøgspersoner ≥ 85 år var ikke tilstrækkeligt til at påvise effekt i denne aldersgruppe.

Der blev anvendt en *post hoc*-analyse til at estimere efterfølgende folkesundhedsresultater mod klinisk CAP (som defineret i CAPiTA-studiet og baseret på kliniske fund uanset radiologisk infiltrat eller ætiologisk bekræftelse): vaccineeffekt (VE), incidensratereduktion (IRR) og nødvendigt antal vaccinemodtagere (NNV) (tabel 6).

IRR, som også kaldes vaccineforebyggelig sygdomsincidens, er antallet af tilfælde af vaccineforebyggelig sygdom pr. 100.000 personår med observation.

I tabel 6 er NNV et udtryk for antallet af personer, der skal vaccineres for at forebygge ét klinisk CAP-tilfælde.

Tabel 6: Vaccineeffekt (VE) mod klinisk CAP*							
	Episoder		Vaccineeffekt ¹ % (95 % CI) (1-sidet p-værdi)	Incidens pr. 100.000 personår med observation (PYO)		Incidensrat ereduktion ² (95 % CI)	Nødvendigt antal vaccinem odtagere ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse af alle episoder	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analyse af første episode	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Patienter med mindst 2 af følgende: Hoste; purulent sputum, temperatur > 38 °C eller < 36,1°C; pneumoni (auskultationsfund); leukocytose; C-reaktivt protein > 3 gange den øvre normalgrænse; hypoksæmi med et partielt iltryk < 60 mmHg ved indånding af rumluft.

¹ Der blev anvendt en Poisson-regressionsmodel med stokastiske effekter til beregning af VE.

² Pr. 100.000 personår med observation. IRR er beregnet som incidensen i placebogruppen minus incidensen i vaccinegruppen og var matematisk ækvivalent med VE × incidensen i placebogruppen.

³ Baseret på en beskyttelsesvarighed på 5 år. NNV er ikke en men i stedet et udtryk for antallet af forebyggede tilfælde for et givet antal vaccinerede personer. NNV inkorporerer også forsøglængden eller beskyttelsesvarigheden og er beregnet som 1 divideret med produktet af IRR og beskyttelsesvarighed (eller forsøglængde) (=1/(IRR × varighed)).

Immunogenicitetsstudier hos voksne fra 18 år samt ældre personer

Hos voksne er der ikke defineret en antistofgrænseværdi for polysaccharid pneumokok serotypespecifik IgG-bindende antistofkoncentration forbundet med beskyttelse. I alle pivotale kliniske forsøg blev der anvendt en serotypespecifik opsonofagocytoseanalyse (OPA) som surrogat til at vurdere en mulig effekt mod invasiv pneumokoksygdom og pneumoni. OPA-GMT (geometric mean titers), der blev målt 1 måned efter hver vaccination, blev beregnet. OPA-titre udtrykkes som den reciprokke værdi af den højeste serumfortynding, der reducerer overlevelsen af pneumokokkerne med mindst 50 %.

Pivotale forsøg af Prevenar 13 blev designet til at vise, at de funktionelle OPA antistofrespons for de 13 serotyper er non-inferiore og for visse serotyper superiore i forhold til de 12 serotyper, der er fælles med den markedsførte 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] en måned efter vaccination. Responset på serotype 6A, som er unikt for Prevenar 13, blev vurderet ved demonstration af en firdobbelt stigning i den specifikke OPA-titer i forhold til niveauet før immunisering.

Der er udført 5 kliniske studier i Europa og USA, som vurderede immunogeniciteten af Prevenar 13 i forskellige aldersgrupper i intervallet 18-95 år. Kliniske studier af Prevenar 13 har for nylig leveret immunogenicitetsdata for voksne over 18 år, herunder voksne over 65 år, som tidligere er blevet vaccineret med en eller flere doser af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine 5 år før inklusion i studiet. Hvert studie omfattede raske voksne og immunkompetente voksne med stabile underliggende sygdomme, der er kendt for at prædisponere for pneumokokinfektion (dvs. kronisk hjerte-kar-sygdom, kronisk lungesygdom inklusive astma, nyresygdom, diabetes mellitus samt kronisk leversygdom inklusive alkoholisk leversygdom) samt voksne med risikofaktorer som rygning og alkoholmisbrug.

Immunogenicitet og sikkerhed ved Prevenar 13 er påvist hos voksne over 18 år, herunder personer der tidligere er vaccineret med en pneumokok polysaccharidvaccine.

Voksne, der ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine

I et head-to-head sammenligningsforsøg, foretaget blandt voksne i alderen 60-64 år, fik forsøgspersoner en enkeltdosis af enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

I det samme studie fik en anden gruppe i alderen 50-59 år og en anden gruppe i alderen 18-49 år en enkeltdosis Prevenar 13.

I tabel 7 sammenlignes OPA-GMT'er 1 måned efter dosis hos 60-64-årige, som enten har fået en enkeltdosis Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, og hos 50-59-årige, som har fået en enkeltdosis Prevenar 13.

Tabel 7 OPA-GMT'er hos voksne i alderen 60-64 år, som har fået Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine (PPSV23), og hos voksne i alderen 50-59 år, som har fået en enkeltdosis Prevenar 13 ^{a,b,c}							
	Prevenar 13 50-59 år N=350-384	Prevenar 13 60-64 år N=359-404	PPSV23 60-64 år N=367-402	Prevenar 13 50-59 år i forhold til 60-64 år		Prevenar 13 i forhold til PPSV23, 60-64 år	
Serotype	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	2.833	2.062	1.295	1.4	(1.07; 1.77)	1.6	(1.19; 2.13)
5	269	199	162	1.4	(1.01; 1.80)	1.2	(0.93; 1.62)
6A [†]	4.328	2.593	213	1.7	(1.30; 2.15)	12.1	(8.63; 17.08)
6B	3.212	1.984	788	1.6	(1.24 ; 2.12)	2.5	(1.82; 3.48)
7F	1.520	1.120	405	1.4	(1.03; 1.79)	2.8	(1.98; 3.87)
9V	1.726	1.164	407	1.5	(1.11; 1.98)	2.9	(2.00; 4.08)
14	957	612	692	1.6	(1.16; 2.12)	0.9	(0.64; 1.21)
18C	1.939	1.726	925	1.1	(0.86; 1.47)	1.9	(1.39; 2.51)
19A	956	682	352	1.4	(1.16; 1.69)	1.9	(1.56; 2.41)
19F	599	517	539	1.2	(0.87; 1.54)	1.0	(0.72; 1.28)
23F	494	375	72	1.3	(0.94; 1.84)	5.2	(3.67; 7.33)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 0,5.
^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 1.
^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, blev et statistisk signifikant større respons defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 2.

Hos voksne i alderen 60-64 år var OPA-GMT'er for Prevenar 13 non-inferiore i forhold til OPA-GMT'er for 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine for de tolv serotyper, der er fælles for begge vacciner. For 9 serotyper blev det påvist, at OPA-titrene var statistisk signifikant højere hos personer, der fik Prevenar 13.

Hos voksne i alderen 50-59 år var OPA-GMT'er for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferiore i forhold til Prevenar 13 respons hos voksne i alderen 60-64 år. For 9 serotyper var immunresponsen relateret til alderen, hvor voksne i aldersgruppen 50-59 år viste statistisk signifikant større respons end voksne i aldersgruppen 60-64 år.

Hos alle voksne ≥ 50 år, som fik en enkeltdosis Prevenar 13, var OPA-titrene for serotype 6A signifikant højere end hos voksne ≥ 60 år, som fik en enkeltdosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 var OPA-titrene faldet sammenlignet med niveauet en måned efter vaccinationen, men OPA-titrene for alle serotyper forblev højere end niveauerne ved *baseline*:

	OPA-GMT-niveauer ved <i>baseline</i>	OPA-GMT-niveauer ét år efter Prevenar 13
Voksne 50-59 år, som ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine	5-45	20-1.234
Voksne 60-64 år, som ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine	5-37	19-733

Tabel 8 viser OPA-GMT 1 måned efter en enkelt dosis Prevenar 13 hos voksne i alderen 18-49-år sammenlignet med voksne i alderen 60-64-år.

Tabel 8: OPA-GMT hos voksne i alderen 18-49 år og 60-64 år, der har fået Prevenar 13 ^{a,b}				
Serotype	18-49 år N=836-866	60-64 år N=359-404	18-49 år i forhold til 60-64 år	
	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	4.747	2.062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det tosidede 95 % CI for GMR større end 0,5.
^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det tosidede 95 % CI for GMR større end 1.
^c Konfidensintervaller (CI) for ratioen er transformeret tilbage, af et konfidensinterval baseret på t-fordelingen for middeldifferensen af logaritmerne for målingerne.

Hos voksne i alderen 18-49 år var OPA-GMT for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferiore i forhold til Prevenar 13-respons hos voksne i alderen 60-64 år.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 var OPA-titre faldet i sammenligning med en måned efter vaccination, men OPA-titre for alle serotyper var højere end *baselineniveauerne*.

	OPA-GMT-niveauer ved baseline	OPA-GMT-niveauer et år efter Prevenar 13
Voksne i alderen 18-49 år, som ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine	5 - 186	23 - 2.948

Voksne, der tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine

Immunresponsene på Prevenar 13 og 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine blev sammenlignet i et head-to-head forsøg blandt voksne ≥ 70 år, som havde fået en enkelt dosis pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år før studievaccinationen.

I tabel 9 sammenlignes OPA-GMT'er 1 måned efter dosis hos voksne i alderen ≥ 70 år, som er vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine, og som har fået en enkelt dosis af enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Tabel 9 – OPA-GMT'er hos voksne i alderen ≥ 70 år, som er vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine, og som har fået enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine (PPSV23)^{a,b,c}

Serotype	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA-GMT-titre i forhold til PPSV23	
	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	1.261	417	3.0	(2.21; 4.13)
7F	245	160	1.5	(1.07; 2.18)
9V	181	90	2.0	(1.36; 2.97)
14	280	285	1.0	(0.73; 1.33)
18C	907	481	1.9	(1.42; 2.50)
19A	354	200	1.8	(1.43; 2.20)
19F	333	214	1.6	(1.17; 2.06)
23F	158	43	3.7	(2.69 ; 5.09)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 0,5.

^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 1.

^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, blev et statistisk signifikant større respons defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 2.

Hos voksne, vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år før det kliniske studie, var OPA-GMT'er for Prevenar 13 non-inferiore i forhold til den 23-valente polysaccharid-pneumokokvaccine med hensyn til immunresponsene på de 12 serotyper, der var fælles for de 2 vacciner. Desuden blev der i dette studie påvist statistisk signifikant større OPA-GMT'er for 10 af de 12 fælles serotyper. Immunresponsene på serotype 6A var statistisk signifikant større efter vaccination med Prevenar 13 end efter 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 af voksne over 70 år, der var vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år inden inklusion i studiet, var OPA-titrene faldet sammenlignet med niveauet en måned efter vaccinationen, men OPA-titrene for alle serotyper forblev højere end niveauerne ved *baseline*:

	OPA-GMT-niveauer ved <i>baseline</i>	OPA-GMT-niveauer ét år efter Prevenar 13
Voksne ≥ 70 år vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år tidligere	9-122	18.381

Immunrespons hos særlige populationer:

Personer med de tilstande, der er beskrevet nedenfor, har en øget risiko for pneumokoksygdom. Den kliniske relevans af de antistofniveauer, som Prevenar 13 fremkaldte hos disse særlige populationer, er ukendt.

Seglcelleanæmi

Et åbent, enkeltarmet studie i Frankrig, Italien, Storbritannien, USA, Libanon, Egypten og Saudi-Arabien med 2 doser Prevenar 13 indgivet med 6 måneders mellemrum blev udført hos 158 børn og unge i alderen fra ≥ 6 til < 18 år med seglcelleanæmi, som tidligere var vaccineret med en eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 6 måneder før inklusion i studiet. Efter den første vaccination fremkaldte Prevenar 13 et antistofniveau, der målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT var statistisk signifikant højere sammenlignet med niveauet inden vaccination. Efter den anden dosis var immunresponsen sammenligneligt med responsen efter den første dosis. Et år efter den anden

dosis var antistofniveauerne målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT højere end niveauerne inden den første dosis Prevenar 13, undtagen for IgG-GMC for serotype 3 og 5, der numerisk var det samme.

Yderligere Prevenar (7-valent) immunogenicitetsdata: børn med seglcelleanæmi

Immunogeniciteten af Prevenar er blevet undersøgt i et *open-label*, multi-centerstudie med 49 spædbørn med seglcelleanæmi. Børnene blev vaccineret med Prevenar (3 doser med en måneds mellemrum fra 2-måneders alderen), og 46 af disse børn fik også en 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine i 15-18-måneders alderen. Efter primær immunisering havde 95,6 % af forsøgspersonerne antistofniveauer på mindst 0,35 µg/ml for alle syv serotyper, som findes i Prevenar. En signifikant højere koncentration af antistoffer mod de syv serotyper sås efter polysaccharid-vaccinationen, hvilket tyder på, at den immunologiske hukommelse var veletableret.

Hiv-infektion

Børn og voksne, der ikke tidligere er vaccineret med pneumokokvaccine

Hiv-inficerede børn og voksne med CD4-tal ≥ 200 celler/ μ l (gennemsnit 717,0 celler/ μ l), virusmængde i blodet < 50.000 kopier/ml (gennemsnit 2090,0 kopier/ml), uden aktiv aids-relateret sygdom og ikke tidligere vaccineret med pneumokokvaccine fik 3 doser Prevenar 13. I overensstemmelse med de generelle anbefalinger blev en enkelt dosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine indgivet derefter. Vaccinerne blev indgivet med intervaller på 1 måned. Immunresponsen blev vurderet hos 259-270 evaluerbare forsøgspersoner ca. 1 måned efter hver vaccinedosis. Efter den første dosis fremkaldte Prevenar 13 et antistofniveau, der målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT var statistisk signifikant højere end niveauet inden vaccination. Efter anden og tredje dosis Prevenar 13 var immunresponsen det samme eller højere end efter første dosis.

Voksne, der tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine

Hiv-inficerede voksne i alderen ≥ 18 år med CD4-tal ≥ 200 celler/ μ l (gennemsnit 609,1 celler/ μ l) og virusmængde i blodet < 50.000 kopier/ml (gennemsnit 330,6 kopier/ml), der var uden aktiv aids-relateret sygdom, og som tidligere var vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, som blev indgivet mindst 6 måneder før inklusion i studiet, fik 3 doser Prevenar 13 ved inklusion, samt 6 måneder og 12 måneder efter den første dosis Prevenar 13. Immunrespons blev vurderet hos 231-255 evaluerbare forsøgspersoner ca. 1 måned efter hver dosis af Prevenar 13. Efter den første dosis fremkaldte Prevenar 13 et antistofniveau, der målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT var statistisk signifikant højere end niveauet inden vaccination. Efter anden og tredje dosis Prevenar 13 var immunresponsen sammenligneligt eller højere end efter første dosis. Studiet inkluderede 162 forsøgspersoner, der tidligere havde fået 1 dosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, 143 forsøgspersoner, der tidligere havde fået 2 doser, og 26 forsøgspersoner, der tidligere havde fået mere end 2 doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. De forsøgspersoner, der tidligere havde fået 2 eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, havde et tilsvarende immunrespons som de personer, der tidligere havde fået en enkelt dosis.

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Børn og voksne ≥ 2 år, der har gennemgået en allogene hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) og har komplet hæmatologisk remission af den underliggende sygdom eller har meget god delvis remission i tilfælde af lymfom og myelom fik tre doser Prevenar 13 med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis blev indgivet 3-6 måneder efter stamcelletransplantationen. En fjerde dosis (booster) Prevenar 13 blev indgivet 6 måneder efter tredje dosis. I overensstemmelse med de generelle anbefalinger blev en enkelt dosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine indgivet 1 måned efter den fjerde dosis Prevenar 13. Immunresponsen målt efter IgG-GMC blev vurderet hos 168-211 evaluerbare forsøgspersoner ca. 1 måned efter vaccinationen. Prevenar 13 fremkaldte et forhøjet antistofniveau efter hver dosis Prevenar 13. Immunresponsen efter den fjerde dosis Prevenar 13 var signifikant højere for alle serotyper sammenlignet med niveauet efter den tredje dosis. Funktionelle antistoftitre (OPA-titre) blev ikke målt i dette studie.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkeltdosis og gentagne doser, lokal tolerance samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Natriumchlorid
Ravsyre
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

Se pkt. 2 for adjuvant.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Prevenar 13 kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 4 dage. Efter denne periode skal Prevenar 13 enten anvendes eller bortskaffes. Disse oplysninger er ment som vejledning til sundhedspersonale i tilfælde af, at produktet midlertidigt har været opbevaret uden for køleskab.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml injektionsvæske, suspension, i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (latexfri chlorbutylgummi) og en hætte til beskyttelse af spidsen (uklart latexfri isopren brombutylgummi).

Pakningsstørrelser på 1, 10 og 50, med eller uden kanyle.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Under opbevaring kan der observeres et hvidt bundfald og en klar supernatant. Dette er ikke tegn på nedbrydning.

Vaccinen skal rystes grundigt for at opnå en homogen hvid suspension, før luften trykkes ud af sprøjten, og den skal inspiceres visuelt for eventuelle partikler og/eller variationer i fysisk udseende før administration. Må ikke anvendes, hvis indholdet fremtræder på anden måde.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. december 2009

Dato for seneste fornyelse: 18. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Prevenar 13 findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension, i enkeltdosis-hætteglas
konjureret pneumokok polysaccharidvaccine (13-valent, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokok polysaccharid serotype 1 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 3 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 4 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 5 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 6A ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 6B ¹	4,4 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 7F ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 9V ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 14 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 18C ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 19A ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 19F ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 23F ¹	2,2 µg

¹Konjureret til CRM₁₉₇ bærerproteinet, adsorberet på aluminiumphosphat.

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca. 32 µg CRM₁₉₇ bærerprotein og 0,125 mg aluminium.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension, i enkeltdosis-hætteglas.

Vaccinen er en homogen, hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom, pneumoni og akut otitis media forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos spædbørn, børn og teenagere i alderen fra 6 uger op til 17 år.

Aktiv immunisering med henblik på forebyggelse af invasiv sygdom og pneumoni forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos voksne fra 18 år og hos ældre personer.

Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende oplysninger om beskyttelse mod specifikke pneumokokserotyper.

Anvendelsen af Prevenar 13 bør baseres på officielle anbefalinger under hensyntagen til risikoen for invasive sygdom og pneumoni hos forskellige aldersgrupper, underliggende komorbiditet samt variabiliteten af serotype-epidemiologi i forskellige geografiske områder.

4.2 Dosering og administration

Vaccinationsplanen for Prevenar 13 bør baseres på officielle anbefalinger.

Dosering

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Det anbefales, at spædbørn, som får den første dosis af Prevenar 13, gennemfører vaccinationsprogrammet med Prevenar 13.

Spædbørn i alderen 6 uger - 6 måneder

Primær serie med 3 doser

Den anbefalede vaccinationsserie består af fire doser, hver på 0,5 ml. Den primære spædbørnsserie består af tre doser, hvor den første dosis normalt gives i 2-måneders alderen, og med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen. Den fjerde (booster) dosis anbefales i alderen 11-15 måneder.

Primær serie med 2 doser

Hvis Prevenar 13 gives som en del af et rutinemæssigt vaccinationsprogram til spædbørn, kan det overvejes at give en serie, der består af tre doser, hver på 0,5 ml. Den første dosis kan gives fra 2-måneders alderen, efterfulgt af endnu en dosis 2 måneder senere. Den tredje (booster) dosis anbefales i alderen 11-15 måneder (se pkt. 5.1).

Præmature spædbørn (< 37 svangerskabsuger)

Hos præmature spædbørn består den anbefalede vaccinationsserie af fire doser på hver 0,5 ml. Den primære spædbørnsvaccinationsserie består af tre doser, hvor den første dosis gives i 2-måneders alderen, med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen. Det anbefales, at den fjerde dosis (booster-dosis) gives i alderen 11-15 måneder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ikke vaccinerede spædbørn og børn \geq 7 måneder

Spædbørn i alderen 7-11 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. En tredje dosis anbefales i barnets andet leveår.

Børn i alderen 12-23 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 2 måneder mellem doserne (se pkt. 5.1).

Børn og teenagere i alderen 2-17 år

En enkelt dosis på 0,5 ml.

Prevenar 13 vaccinationsplan for spædbørn og børn, som tidligere blev vaccineret med Prevenar (7-valent) (Streptococcus pneumoniae-serotyperne 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F)

Prevenar 13 indeholder de samme 7 serotyper som Prevenar, og anvender det samme bærerprotein CRM₁₉₇. Spædbørn og børn, som er påbegyndt immunisering med Prevenar, kan skifte til Prevenar 13 på et hvilket som helst tidspunkt i planen.

Børn i alderen 12-59 måneder, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent)

Børn, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent), skal have 1 dosis på 0,5 ml Prevenar 13 for at fremkalde immunreaktion for yderligere 6 serotyper. Vaccination med Prevenar 13 skal gives mindst 8 uger efter sidste dosis af Prevenar (7-valent) (se pkt. 5.1).

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Børn i alderen 5-17 år kan vaccineres med 1 enkelt dosis Prevenar 13, hvis de tidligere er blevet vaccineret med en eller flere doser Prevenar. Vaccination med Prevenar 13 skal gives mindst 8 uger efter sidste dosis af Prevenar (7-valent) (se pkt. 5.1).

Voksne fra 18 år samt ældre personer

En enkelt dosis.

Behovet for revaccination med en efterfølgende dosis Prevenar 13 er ikke fastlagt.

Hvis brugen af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine anses for hensigtsmæssig, skal Prevenar 13 gives først uanset tidligere pneumokokvaccinationsstatus (se pkt. 4.5 og 5.1).

Særlige populationer

Personer, som har underliggende sygdomme, der kan disponere for invasiv pneumokoksygdom (*Invasive Pneumococcal Disease* (IPD)) (såsom personer med seglcelleanæmi eller hiv-infektion), herunder dem, der tidligere er vaccineret med en eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, må få mindst én dosis Prevenar 13 (se pkt. 5.1).

Hos personer, der har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) består den anbefalede vaccinationsserie af fire doser Prevenar 13 på hver 0,5 ml. Den primære serie består af tre doser, hvor den første dosis gives 3 til 6 måneder efter stamcelletransplantationen med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Det anbefales at give en fjerde dosis (booster) 6 måneder efter den tredje dosis (se pkt. 5.1).

Administration

Vaccinen skal gives som en intramuskulær injektion. De foretrukne steder er den anterolaterale side af låret (vastus lateralis-musklen) hos spædbørn eller i musculus deltoideus på overarmen hos børn og voksne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller over for difteritoksoid.

Som med andre vacciner skal administrationen af Prevenar 13 udskydes, hvis personer lider af en akut svær febersygdom. Tilstedeværelsen af en lettere infektion, såsom en forkølelse, bør dog ikke medføre, at vaccinationen udskydes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Prevenar 13 må ikke administreres intravaskulært.

Som med alle vacciner til injektion skal relevant medicinsk behandling og overvågning altid være til umiddelbar rådighed i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Denne vaccine bør ikke gives som intramuskulær injektion til personer med trombocytopeni eller koagulopati, som kontraindicerer en intramuskulær injektion, men kan gives subkutant, hvis den potentielle fordel tydeligt opvejer risici (se pkt. 5.1).

Prevenar 13 vil kun beskytte mod de *Streptococcus pneumoniae*-serotyper, som er en del af vaccinen, og vil ikke beskytte mod andre mikroorganismer, som forårsager invasive sygdomme, pneumoni eller otitis media. Som for alle vacciner gælder det, at Prevenar 13 måske ikke beskytter alle de vaccinerede mod en pneumokoksygdom. Ret henvendelse til Statens Serum Institut for at få de seneste, epidemiologiske oplysninger.

Personer med nedsat immunrespons, hvad enten det skyldes immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, infektion med humant immundefekt-virus (hiv) eller andre årsager, kan have nedsat antistofrespons på aktiv immunisering.

Der findes data for sikkerhed og immunogenicitet for et begrænset antal personer med seglcelleanæmi eller hiv-infektion, eller som har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1). Der findes ingen data for sikkerhed og immunogenicitet af Prevenar 13 for personer i andre specifikke immunkompromitterede grupper (f.eks. malignitet eller nefrotisk syndrom), og vaccination skal overvejes individuelt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, det vil sige er praktisk taget natriumfrit.

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

I kliniske studier fremkaldte Prevenar 13 immunrespons over for alle de tretten serotyper, som vaccinen indeholder. Immunresponsen for serotype 3 efter booster-dosen var ikke højere end de niveauer, som sås efter børnevaccinationsserierne. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til induktion af den immunologiske hukommelse over for serotype 3 kendes ikke (se pkt. 5.1).

Andelen af personer med funktionelle antistoffer (OPA titre $\geq 1:8$) over for serotype 1, 3 og 5 var høj. OPA geometriske gennemsnitstitre var dog lavere end dem, der sås over for hver af de resterende yderligere vaccineserotyper. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til den beskyttende virkning kendes ikke (se pkt. 5.1).

Begrænsede data har vist, at Prevenar 7-valent (primær serie med tre doser) inducerer et acceptabelt immunrespons hos børn med seglcelleanæmi med en sikkerhedsprofil svarende til, hvad der er observeret i ikke-højrisikogrupper (se pkt. 5.1).

Børn under 2 år bør have den Prevenar 13-vaccinationsserie, der er passende til alderen (se pkt. 4.2). Anvendelsen af konjugeret pneumokokvaccine erstatter ikke brugen af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine til børn ≥ 2 år gamle med lidelser (såsom seglcelleanæmi, aspleni, hiv-infektion, kronisk sygdom eller immunkompromitterede), som giver dem højere risiko for invasiv sygdom på grund af *Streptococcus pneumoniae*. Når det anbefales, skal børn i risikogruppen, som er ≥ 24 måneder og allerede immuniseret med Prevenar 13, have 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. Intervallet mellem den 13-valente konjugerede pneumokokvaccine (Prevenar 13) og den 23-valente pneumokok polysaccharidvaccine bør ikke være mindre end 8 uger. Der er ingen tilgængelige data, som indikerer, om administration af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine til ikke-immuniserede børn eller børn immuniseret med Prevenar 13 kan resultere i dårligere respons over for yderligere doser af Prevenar 13.

Den potentielle risiko for apnø og behovet for respiratorisk overvågning i 48-72 timer bør overvejes, når den primære immuniseringsserie administreres til børn, der er født meget for tidligt (født ≤ 28 ugers svangerskab), og især hos dem med en respiratorisk umodenhed i anamnesen. Da fordelene ved vaccination er høj i denne gruppe spædbørn, bør vaccination ikke tilbageholdes eller udskydes.

For vaccine-serotyperne forventes beskyttelsen mod otitis media at være mindre end beskyttelsen mod invasiv sygdom. Da otitis media forårsages af mange andre organismer end de pneumokok-serotyper, der findes i vaccinen, forventes beskyttelsen mod alle former for otitis media at være lille (se pkt. 5.1)

Når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), svarer forekomsten af febrile reaktioner til dem, der ses ved samtidig administration af Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa (se pkt. 4.8). Der er rapporteret en øget forekomst af krampeanfald (med eller uden feber) og hypotoniske hyporesponsive episoder, når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (se pkt. 4.8).

Febernedsættende behandling bør påbegyndes ifølge lokale retningslinjer til børn med krampetilstande eller med en anamnese med febrile kramper og til alle børn, som får Prevenar 13 samtidig med vacciner, som indeholder helcelle-pertussis

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Prevenar 13 kan gives samtidig med alle følgende vaccine-antigener, enten som monovalente eller som kombinationsvacciner: difteri, tetanus, acellulær -pertussis eller helcelle-pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, inaktiveret poliomyelitis, hepatitis B (se pkt. 4.4 for information om Infanrix hexa), meningokok serogruppe C, mæslinger, fåresyge, røde hunde, skoldkopper og rotavirus-vaccine.

Prevenar 13 kan også gives samtidigt med tetanustoksoid-konjugeret meningokok-polysaccharidvaccine serogruppe A, C, W og Y til børn i alderen 12-23 måneder, som tidligere er blevet immuniseret med Prevenar 13 (i henhold til lokale anbefalinger).

Data fra et klinisk studie efter markedsføring, som vurderede virkningen af profylaktisk brug af antipyretika (ibuprofen og paracetamol) på immunresponsen på Prevenar 13, antyder, at administration af paracetamol, samtidig med eller samme dag, som vaccinen gives, kan reducere immunresponsen på Prevenar 13 efter børnevaccinationsserierne. Responsen på booster-dosen indgivet efter 12 måneder blev ikke påvirket. Den kliniske signifikans af denne observation kendes ikke.

Børn og teenagere i alderen 6-17 år

Der foreligger ikke data for samtidig administration af andre vacciner i øjeblikket.

Voksne i alderen 18-49 år

Der foreligger ikke data for samtidig administration af andre vacciner.

Voksne over 50 år

Prevenar 13 kan indgives samtidig med den sæsonbestemte trivalente, inaktiverede influenzavaccine (TIV).

I to studier, der er gennemført med voksne i alderen 50-59 år og over 65 år, blev det påvist, at Prevenar 13 kan gives samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV). Immunresponsene på alle tre TIV-antigener var sammenlignelige, når TIV blev givet alene og samtidig med Prevenar 13.

Når Prevenar 13 blev givet samtidig med TIV, var immunresponsen på Prevenar 13 lavere sammenlignet med Prevenar 13 givet alene, men på langt sigt havde det ingen indvirkning på niveauet af cirkulerende antistoffer.

I et tredje studie med voksne i alderen 50-93 år blev det vist, at Prevenar 13 kan gives samtidig med årstidsbestemt tetravalent inaktiveret influenzavaccine (QIV). Immunresponsen på alle fire QIV-stammer var non-inferiort, når Prevenar 13 blev givet samtidig med QIV, sammenlignet med QIV givet alene.

Immunresponsen på Prevenar 13 var non-inferiort, når Prevenar 13 blev givet samtidig med QIV, sammenlignet med Prevenar 13 givet alene. Som det er tilfældet ved samtidig administration af trivalente vacciner, var immunresponsen på visse pneumokokserotyper lavere, når de 2 vacciner blev givet samtidig.

Samtidig administration af andre vacciner er ikke undersøgt.

Forskellige vacciner til injektion skal altid gives på forskellige vaccinationssteder.

Samtidig administration af Prevenar 13 og 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine er ikke blevet undersøgt. I kliniske studier, hvor Prevenar 13 blev administreret 1 år efter 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, var immunresponsen lavere for alle serotyper, sammenlignet med Prevenar 13 givet til personer, der ikke tidligere var blevet immuniseret med 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine. Den kliniske betydning heraf er ukendt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af 13-valent konjugeret pneumokokvaccine til gravide kvinder. Prevenar 13 bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om 13-valent konjugeret pneumokokvaccine udskilles i human mælk.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Prevenar 13 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

En analyse af bivirkninger rapporteret efter markedsføring i grupper, der fik administreret Prevenar 13 samtidig med Infanrix hexa, sammenlignet med grupper, der alene fik administreret Prevenar 13, antyder en potentiel øget risiko for krampeanfald, med eller uden feber, og for hypotoniske hyporesponsive episoder.

Bivirkninger, som er blevet indberettet for alle aldersgrupper i forbindelse med kliniske studier eller efter markedsføring, er opført i dette afsnit opdelt efter systemorganklasse i faldende orden efter frekvens og alvor. Frekvensen defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Vaccinens sikkerhed blev vurderet i kontrollerede kliniske studier, hvor 14.267 doser blev givet til 4.429 raske spædbørn i alderen fra 6 uger ved første vaccination og i alderen 11-16 måneder ved booster-dosen. I alle studier med spædbørn blev Prevenar 13 administreret sammen med vacciner, der er almen praksis inden for børnevacciner (se pkt. 4.5).

Sikkerheden hos 354 børn uden tidligere vaccination (i alderen 7 måneder til 5 år) blev også vurderet.

De hyppigst indberettede bivirkninger hos børn i alderen 6 uger til 5 år var reaktioner på vaccinationsstedet, feber, irritabilitet, nedsat appetit og forøget og/eller nedsat søvn.

I et klinisk studie med børn vaccineret i 2-, 3- og 4-måneders alderen sås feber ≥ 38 °C med en højere forekomst blandt børn, som fik Prevenar (7-valent) samtidig med Infanrix hexa (28,3-42,3 %) end hos børn, som fik Infanrix hexa alene (15,6-23,1 %). Efter en booster-dosis ved 12-15-måneders alderen

blev feber ≥ 38 °C rapporteret hos 50,0 % af de børn, der fik Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa samtidig, sammenlignet med 33,6 % hos børn, der fik Infanrix alene. Reaktionen var overvejende moderate (under eller lig med 39 °C) og forbigående.

I den primære serie med Prevenar 13 blev der hyppigere indberettet reaktioner på vaccinationsstedet hos børn over 12 måneder sammenlignet med spædbørn.

Uønskede reaktioner fra kliniske studier

I kliniske studier var sikkerhedsprofilen for Prevenar 13 sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for Prevenar. De følgende hyppigheder er baseret på uønskede reaktioner, der blev vurderet i kliniske studier med Prevenar 13:

Immunsystemet:

Sjældent: Overfølsomhedsreaktion, herunder ansigtsødem, dyspnø, bronkospasmer.

Nervesystemet:

Ikke almindelig: Krampeanfald (herunder feberkramper).

Sjældent: Hypotonisk, hyporesponsiv episode.

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Nedsat appetit.

Almindelig: Opkastning, diarré.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Udslæt

Ikke almindelig: Urticaria eller urticaria-lignende udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Pyreksi, irritabilitet, erytem, induration/hævelse eller smerte/ømhed på vaccinationsstedet, døsighed, dårlig søvnkvalitet
Erytem eller induration/hævelse på vaccinationsstedet 2,5 -7,0 cm (efter booster-dosis og hos ældre børn [i alderen 2 til 5 år])

Almindelig: Pyreksi > 39 °C, bevægelseshæmning på vaccinationsstedet (pga. smerter), erytem eller induration/hævelse 2,5 -7,0 cm (efter spædbørnsserien) på vaccinationsstedet

Ikke almindelig: Erytem, induration/hævelse $> 7,0$ cm på vaccinationsstedet, gråd.

Yderligere oplysninger om specielle populationer:

Apnø hos spædbørn, der er født meget for tidligt (≤ 28 ugers svangerskab) (se pkt. 4.4).

Børn og teenagere i alderen 6-17 år

Sikkerheden er undersøgt hos 592 børn (294 børn i alderen 5-10 år, som tidligere var immuniserede med mindst 1 dosis Prevenar, og hos 298 børn i alderen 10-17 år, som ikke tidligere var blevet vaccineret med en pneumokokvaccine).

De hyppigste bivirkninger hos børn i alderen 6-17 år:

Nervesystemet:

Almindelig: Hovedpine.

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Nedsat appetit.

Ikke almindelig: Opkastning, diarré.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Udslæt, urticaria eller urticaria-lignende udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Irritabilitet, erytem på vaccinationsstedet, induration/hævelse eller smerte/ømhed på vaccinationsstedet (herunder nedsat bevægelighed), døsighed, dårlig søvnkvalitet.

Almindelig: Pyreksi.

Andre bivirkninger, som tidligere er set hos børn i alderen 6 uger til 5 år, kan være relevante for denne aldersgruppe også, men blev ikke set i dette studie, hvilket kan skyldes det begrænsede antal børn i studiet.

Yderligere information om særlige populationer

Børn og unge med seglcelleanæmi eller hiv-infektion eller som har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation har en tilsvarende bivirkningshyppighed med undtagelse af hovedpine, opkastning, diarré, pyreksi, træthed, artralgi og myalgi, som var meget almindelige.

Voksne fra 18 år samt ældre personer

Sikkerheden blev vurderet i 7 kliniske studier med deltagelse af 91.593 voksne i alderen 18-101 år. Prevenar 13 blev administreret til 48.806 voksne, 2.616 (5,4 %) i alderen 50-64 år og 45.291 (92,8 %) over 65 år. Et af de 7 studier inkluderede en gruppe voksne i alderen 18-49 år (n = 899), der fik Prevenar 13, og som ikke tidligere var blevet vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. Af dem, som fik Prevenar 13, var 1.916 blevet vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 3 år før studievaccinationen, og 46.890 var ikke tidligere vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Der sås en tendens til lavere forekomst af bivirkninger med højere alder: Voksne > 65 år (uanset tidligere pneumokokvaccinationsstatus) indberettede færre bivirkninger end yngre voksne, hvor bivirkninger generelt forekom hyppigst hos de yngste voksne i alderen 18-29 år.

Samlet set var frekvenskategorierne ens i alle aldersgrupper, med undtagelse af opkastning, som var meget almindelig ($\geq 1/10$) hos voksne i alderen 18-49 år og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) i alle andre aldersgrupper, og pyreksi, som var meget almindelig hos voksne i alderen 18-29 og almindelig i alle andre aldersgrupper. Svær smerte/ømhed på vaccinationsstedet og svær begrænsning i armens bevægelighed var meget almindelig hos voksne i alderen 18-39 år og almindelig i alle andre aldersgrupper.

Bivirkninger fra kliniske studier

Lokale reaktioner og systemiske bivirkninger blev registreret dagligt i 14 dage efter hver vaccination i 6 kliniske studier og i 7 dage i det sidste studie. Nedenstående frekvenser er baseret på bivirkninger, der blev vurderet i kliniske studier med Prevenar 13 til voksne.

Metabolisme og ernæring:

Meget almindelig: Nedsat appetit.

Nervesystemet:

Meget almindelig: Hovedpine.

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Diaré, opkastning (hos voksne i alderen 18-49 år).

Almindelig: Opkastning (hos voksne i alderen 50 år og derover).

Ikke almindelig: Kvalme.

Immunsystemet:

Ikke almindelig: Overfølsomhedsreaktioner herunder ansigtsødem, dyspnø og bronkospasmer.

Hud og subkutane væv:

Meget almindelig: Udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Kulderystelser, træthed, erytem på vaccinationsstedet, induration/hævelser på vaccinationsstedet, smerter/ømhed på vaccinationsstedet (svær smerte/ømhed på vaccinationsstedet meget almindelig hos voksne i alderen 18-39 år), begrænsning i armens bevægelighed (svær begrænsning i armens bevægelighed meget almindelig hos voksne i alderen 18-39 år).

Almindelig: Pyreksi (meget almindelig hos voksne i alderen 18-29 år).

Ikke almindelig: Lymfadenopati i området omkring vaccinationsstedet.

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Meget almindelig: Artralgi, myalgi.

Samlet set sås ingen signifikante forskelle i frekvensen af bivirkninger, når Prevenar 13 blev givet til voksne, der tidligere var blevet vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine.

Yderligere information om særlige populationer

Voksne med hiv-infektion har en tilsvarende bivirkningshyppighed med undtagelse af pyreksi og opkastning, som var meget almindelige, og kvalme, som var almindelig.

Voksne, der har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation, har en tilsvarende bivirkningshyppighed med undtagelse af pyreksi og opkastning, som var meget almindelige.

Der observeredes en højere frekvens af nogle af de indberettede systemiske reaktioner, når Prevenar 13 blev administreret samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV) sammenlignet med TIV givet alene (hovedpine, kulderystelser, udslæt, nedsat appetit, artralgi og myalgi) eller Prevenar 13 givet alene (hovedpine, træthed, udslæt, nedsat appetit og artralgi).

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af Prevenar13

Nedenstående anses for at være bivirkninger ved Prevenar 13. Da disse reaktioner er baseret på spontane indberetninger, kan hyppigheden ikke bestemmes og betragtes derfor som ikke kendt.

Blod og lymfesystem:

Lymfadenopati (lokaliseret til området omkring vaccinationsstedet).

Immunsystemet:

Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, herunder shock; angioødem.

Hud og subkutane væv:

Erythema multiforme.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Urticaria på vaccinationsstedet, dermatitis på vaccinationsstedet, pruritus på vaccinationsstedet, flushing.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med Prevenar 13 er ikke sandsynlig, da vaccinen leveres i et enkeltdosis-hætteglas. Der har dog hos spædbørn og børn været indberetninger om overdosering med Prevenar 13 defineret som efterfølgende doser, der blev administreret tættere på den tidligere dosis end anbefalet. Generelt er de uønskede hændelser, som blev indberettet ved overdosering, i overensstemmelse med de hændelser, som blev indberettet med doser givet i de anbefalede pædiatriske tidsplaner for Prevenar 13.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, pneumokokvacciner; ATC-kode: J07AL02

Prevenar 13 indeholder de 7 pneumokok kapsulære polysaccharider, som er indeholdt i Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), plus 6 yderligere polysaccharider (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) som alle er konjugeret til CRM₁₉₇ bærerprotein.

Sygdomsbyrde

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Baseret på overvågning af serotyper i Europa, som blev udført, før Prevenar blev introduceret, estimeres det, at Prevenar 13 dækker 73-100 % (afhængigt af land) af de serotyper, som forårsager invasiv pneumokoksygdom (Invasive Pneumococcal Disease (IPD)) hos børn under 5 år. I denne aldersgruppe udgør serotyperne 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A 15,6 % til 59,7 % af invasive sygdomme, afhængigt af land, den undersøgte tidsperiode, og anvendelsen af Prevenar.

Akut otitis media (Acute otitis media (AOM)) er en almindelig børnesygdom med forskellige ætiologier. Bakterier kan være ansvarlige for 60-70 % af kliniske tilfælde af AOM. *S. pneumoniae* er en af de mest almindelige årsager til bakteriel AOM på verdensplan.

Det estimeres, at Prevenar 13 dækker over 90 % af de serotyper, som forårsager antimikrobiel-resistent IPD.

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Forekomsten af pneumokoksygdom hos børn og teenagere i alderen 5-17 år er lav, men der er en øget risiko for morbiditet og mortalitet ved underliggende komorbiditet.

Voksne fra 18 år samt ældre personer

Pneumoni er den hyppigste kliniske manifestation af pneumokoksygdom hos voksne.

Den rapporterede hyppighed af samfundserhvervet pneumoni (community-acquired pneumonia (CAP)) og IPD i Europa varierer fra land til land, øges fra 50 års-alderen og er højest hos personer i alderen ≥ 65 år. *S. pneumoniae* er den hyppigste årsag til CAP, og den anslås at være ansvarlig for ca. 30 % af alle de indlæggelseskrævende tilfælde af CAP hos voksne i industrilandene.

Bakteriæmisk pneumoni (ca. 80 % af IPD-tilfælde hos voksne), bakteriæmi uden fokus og meningitis er de hyppigste manifestationer af IPD hos voksne. Baseret på overvågningsdata efter markedsføring af Prevenar, men før Prevenar 13 blev inkluderet i børnevaccinationsprogrammet, kan pneumokokserotyperne i Prevenar 13 være ansvarlige for mindst 50-76 % af tilfældene af IPD hos voksne (afhængigt af land).

Risikoen for CAP og IPD hos voksne øges desuden med underliggende kroniske sygdomstilstande, særligt ved anatomisk eller funktionel aspleni, diabetes mellitus, astma, kronisk kardiovaskulær eller pulmonal sygdom, nyre- eller leversygdom, og risikoen er højest hos immunsupprimerede personer, f.eks. personer med maligne hæmatologiske sygdomme eller hiv-infektion.

Kliniske immunogenicitetsstudier med Prevenar 13 hos spædbørn, børn og teenagere

Den beskyttende virkning af Prevenar 13 mod IPD er ikke blevet undersøgt. Som anbefalet af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) er vurderingen af den potentielle virkning mod IPD hos spædbørn og børn baseret på en sammenligning af immunrespons over for de syv fælles serotyper, som Prevenar 13 og Prevenar har til fælles, for hvilke en beskyttende virkning er blevet påvist (for Prevenar (7-valent) virkning hos spædbørn og børn, se nedenfor). Immunresponsen over for de 6 yderligere serotyper blev også målt.

Immunrespons hos spædbørn efter en primær serie med tre doser

Der er udført kliniske studier i flere europæiske lande og i USA med anvendelse af en række vaccinationsplaner, herunder to randomiserede non-inferioritetsstudier (i Tyskland en 2, 3 og 4 måneders primærserie (studie 006) og i USA en 2, 4 og 6 måneders primær serie (studie 004)). I disse to studier blev pneumokok-immunresponsen sammenlignet ved hjælp af en række non-inferioritetskriterier, herunder procentdelen af forsøgspersoner med serum-anti-polysaccharid serotypespecifik-IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ en måned efter de primære serier, samt sammenligning af IgG geometriske gennemsnitskoncentrationer (ELISA GMC'er). Derudover blev funktionelle antistofniveauer (OPA) sammenlignet mellem forsøgspersoner, der fik Prevenar 13 og Prevenar. For de seks yderligere serotyper blev disse værdier sammenlignet med det laveste respons blandt alle de syv fælles serotyper hos Prevenar-behandlede forsøgspersoner.

Sammenligningerne af non-inferioritet immunresponsen for studie 006, baseret på andelen af spædbørn som opnåede anti-polysaccharid IgG-koncentrationer $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, ses i tabel 1. Resultaterne for studie 004 var de sammenlignelige. Prevenar 13s non-inferioritet blev påvist for de 7 fælles serotyper (den nedre grænse af 95 % CI for forskellen i procent af respondere ved $0,35 \mu\text{g/ml}$ mellem grupperne var $> -10 \%$). Undtagelsen er serotype 6B i studie 006 og serotype 6B og 9V i studie 004, hvor non-inferioritet med en lille margin ikke blev opnået. Alle syv almindelige serotyper opfyldte de foruddefinerede kriterier for non-inferioritet for IgG ELISA GMC'er. Prevenar 13 fremkaldte sammenlignelige, om end lidt lavere, antistofniveauer end Prevenar for de 7 almindelige serotyper. Den kliniske relevans af disse forskelle kendes ikke.

Non-inferioritet blev opnået for de 6 yderligere serotyper baseret på andelen af børn, som opnåede antistofkoncentrationer $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ og sammenligning af IgG ELISA GMC'er i studie 006 og blev opnået for 5 ud af 6 serotyper med undtagelse af serotype 3 i studie 004. For serotype 3 var procentdelen af personer, der fik Prevenar 13, med serum IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 98,2 % (studie 006) og 63,5 % (studie 004).

Tabel 1: Sammenligning af andelen af personer, som opnåede en pneumokok anti-polysaccharid IgG koncentration $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ efter dosis 3 i spædbarnsvaccinationsserien – studie 006			
Serotyper	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valent Prevenar % (N=277-279)	Forskel (95 % CI)
7-valent Prevenar serotyper			
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)
Yderligere serotyper i 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)

* Serotypen i Prevenar med den laveste procentmæssige responsrate var 6B i studie 006 (87,1 %)

Prevenar 13 fremkaldte funktionelle antistoffer over for alle 13 vaccineserotyper i studie 004 og 006. For de 7 almindelige serotyper var der ingen forskel mellem grupperne på andelen af forsøgspersoner med OPA titre $\geq 1:8$. De syv fælles serotyper opnåede alle i studie 006 og 004, at henholdsvis > 96 % og > 90 % af personerne, der fik Prevenar 13, havde en OPA titre $\geq 1:8$ en måned efter den primære serie.

For hver af de 6 yderligere serotyper fremkaldte Prevenar 13 OPA titre $\geq 1:8$ i 91,4 % til 100 % af de vaccinerede en måned efter den primære serie i studie 004/006. De geometriske gennemsnitstitre for funktionelle antistoffer (OPA) for serotype 1, 3 og 5 var lavere end titrene for hver af de andre yderligere serotyper. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til den beskyttende virkning kendes ikke.

Immunrespons hos spædbørn efter en primær serie med to doser

Immunogenicitet hos spædbørn efter to doser er blevet dokumenteret i fire studier. Andelen af spædbørn, som opnåede en pneumokok anti-kapsulær polysaccharid IgG-koncentration $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ en måned efter den anden dosis, varierede fra 79,6 % til 98,5 % for 11 af de 13 serotyper i vaccinen. Færre spædbørn opnåede denne tærskelværdi af antistofkoncentrationen for serotype 6B (27,9 % til 57,3 %) og 23F (55,8 % til 68,1 %) i alle studier, som anvendte et 2, 4 måneders program, sammenlignet med 58,4 % for serotype 6B og 68,6 % for 23F i det studie, som anvendte et 3, 5 måneders program. Efter booster-dosen sås for alle vaccine-serotyper, herunder 6B og 23F, et immunrespons foreneligt med tilstrækkelig priming med en primær serie på to doser. I et studie i Storbritannien var det funktionelle antistofrespons (OPA) sammenligneligt for alle serotyper, herunder 6B og 23F, i behandlingsgrupperne med Prevenar og Prevenar 13 efter de primære serier ved 2- og 4-måneders alderen, og efter booster-dosen ved 12-måneders alderen. For personer, som fik Prevenar 13, var andelen af respondenter med OPA titre $\geq 1:8$ mindst 87 % efter spædbarnsvaccinationsserien og mindst 93 % efter booster-dosen. De geometriske gennemsnitstitre for OPA for serotyperne 1, 3 og 5 var lavere end titrene for hver af de andre yderligere serotyper. Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke.

Booster-respons hos spædbørn efter primære serier med to og tre doser

Efter booster-dosen steg antistofkoncentrationerne fra præ-booster niveau for alle 13 serotyper. Antistofkoncentrationer efter booster-dosen var højere for de 12 serotyper end de koncentrationer, som blev opnået efter den primære spædbørnsserie. Disse observationer er forenelige med tilstrækkelig

priming (induktion af immunologisk hukommelse). Immunresponset for serotype 3 efter booster-dosen var ikke øget over de niveauer, som sås efter børnevaccinationsserierne. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til induktion af den immunologiske hukommelse over for serotype 3 kendes ikke.

Antistofrespons over for booster-doser efter primære spædbørns-serier med to eller tre doser, var sammenlignelige for alle 13 serotyper i vaccinen.

For børn i alderen fra 7 måneder til 5 år, resulterede alderssvarende catch-up-immuniseringsplaner (som beskrevet i pkt. 4.2) i niveauer af anti-kapsulær polysaccharid IgG-antistofrespons over for hver af de 13 serotyper, der som minimum var sammenlignelige med dem fra en primær spædbørns-serie med 3 doser.

Antistofpersistens og immunologisk hukommelse er undersøgt i et studie hos raske børn, som fik 1 enkelt dosis Prevenar 13 mindst 2 år efter at de tidligere var blevet vaccineret med enten 4 doser Prevenar, en 3-dosis børneserie Prevenar efterfulgt af Prevenar 13 ved 12-måneders alderen eller 4 doser Prevenar 13.

En enkelt dosis Prevenar 13 givet til børn på omkring 3,4 år, uanset om de var vaccineret med Prevenar eller Prevenar 13, fremkaldte kraftigt antistofrespons for både de syv fælles serotyper og de seks yderligere serotyper i Prevenar 13.

Siden markedsføringen af 7-valent Prevenar i 2000 har overvågningsdata for pneumokok-sygdomme ikke vist, at immuniteten, som blev fremkaldt af Prevenar i spædbarnsalderen, aftager med tiden.

Præmature spædbørn

Sikkerheden og immungeniciteten overfor Prevenar 13 indgivet i 2-, 3-, 4- og 12-måneders alderen blev vurderet hos ca. 100 for tidligt fødte spædbørn (estimeret gestationsalder [EGA] var i gennemsnit 31 uger, interval 26-36 uger) og sammenlignet med ca. 100 spædbørn født til terminen (gennemsnitlig EGA 39 uger, interval 37-42 uger).

Immunreaktionen hos for tidligt fødte spædbørn og spædbørn født til terminen blev sammenlignet ved brug af den andel af forsøgspersoner, som opnåede en polysaccharid-pneumokok-IgG-bindende antistofkoncentration på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned efter spædbørns-serien. Den metode, som blev anvendt til sammenligning af immungeniciteten mellem Prevenar 13 og Prevenar, var baseret på WHO's retningslinjer.

Mere end 85 % opnåede en polysaccharid-pneumokok-IgG-bindende antistofkoncentration på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned efter spædbørns-serien, med undtagelse af serotype 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) og 6B (72,7 %) i den præmature gruppe. For disse 3 serotyper var der blandt de præmature spædbørn en signifikant lavere andel af børn med respons end blandt spædbørnene født til terminen. Cirka en måned efter booster-dosen var andelen af børn, som opnåede denne grænseværdi for antistofkoncentration, > 97 % i begge grupper, med undtagelse af serotype 3 (71 % hos præmature spædbørn og 79 % hos spædbørn født til terminen). Det vides ikke, om præmature børn udvikler immunologisk hukommelse overfor alle serotyperne. Generelt var GMC for serotypespecifik IgG lavere hos præmature spædbørn end hos spædbørn født til terminen.

Efter spædbørns-serien var OPA-GMT den samme hos præmature spædbørn som hos spædbørn født til terminen, bortset fra serotype 5, som var lavere hos præmature spædbørn. OPA-GMT efter booster-dosen var i forhold til OPA-GMT efter spædbørneserien på samme niveau eller lavere for 4 serotyper (4, 14, 18C og 19F) og var statistisk set signifikant højere for 6 ud af 13 serotyper (1, 3, 5, 7F, 9V og 19A) blandt præmature spædbørn sammenlignet med 10 ud af 13 serotyper (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A og 23F) blandt spædbørnene født til terminen.

Børn i alderen 12-59 måneder, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent)

Efter administration af 1 enkelt dosis Prevenar 13 til børn (12-59 måneder), som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent) (enten 2- eller 3-dosis primær serie plus booster), var andelen, der opnåede IgG-niveauer $\geq 0,35$ mikrogram/ml og OPA-titre $\geq 1:8$, mindst 90 %. Tre serotyper (serotype 1, 5 og 6A) af de seks yderligere serotyper udviste imidlertid lavere IgG-GMC og OPA-GMT sammenlignet med børn, som havde fået mindst en tidligere vaccination med Prevenar 13. Den kliniske betydning af lavere GMC og GMT kendes ikke.

Uvaccinerede børn (12-23 måneder)

Studier med Prevenar (7-valent) hos uvaccinerede børn (12-23 mdr.) viste, at 2 doser er nødvendigt for at opnå serum-IgG-koncentrationer for 6B og 23F, der er sammenlignelige med de serumkoncentrationer, der opnås med en 3-dosis børneserie.

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Prevenar 13 fremkaldte antistofrespons for alle 13 serotyper i et open-labelstudie med 592 raske børn og teenagere, herunder hos dem med astma (17,4 %), som kan være præ-disponerede for pneumokokinfektion. Der blev givet en enkelt dosis Prevenar 13 til børn i alderen 5-10 år, som tidligere var vaccineret med mindst en dosis Prevenar samt til børn og teenagere i alderen 10-17 år, som ikke tidligere havde fået en pneumokokvaccine.

I begge aldersgrupper, både 5-10-års-alderen og 10-17-års-alderen, var antistofresponsen for Prevenar 13 non-inferiør i forhold til Prevenar for de 7 fælles serotyper og i forhold til Prevenar 13 for de 6 yderligere serotyper sammenlignet med antistofresponsen efter 4 doser hos børn vaccineret i alderen 2-, 4-, 6- og 12-15 måneder målt på serum IgG.

Hos børn og teenagere i alderen 10-17 år var OPA-GMT 1 måned efter vaccination non-inferiør i forhold til OPA-GMT i aldersgruppen 5-10 år for 12 af de 13 serotyper (undtaget serotype 3).

Immunrespons efter subkutan administration

Subkutan administration af Prevenar 13 blev vurderet i et ikke-komperativt studie med 185 raske japanske spædbørn og børn, som fik 4 doser, da de var 2, 4, 6 og 12-15 måneder gamle. Studiet viste, at sikkerhed og immunogenicitet generelt var sammenlignelige med observationer fundet i studier med intramuskulær administration.

Effektivitet af Prevenar 13

Invasiv pneumokoksygdom

Data publiceret af Public Health i England viste, at 4 år efter Prevenar blev introduceret som en primær spædbørns serie med 2 doser samt booster-dosis i barnets andet leveår og med 94 % vaccinationstilslutning, var der i England og Wales en reduktion på 98 % (95 % CI 95; 99) i sygdom forårsaget af de 7 vaccineserotyper. 4 år efter skiftet til Prevenar 13, varierede den yderligere reduktion i hyppigheden af IPD forårsaget af de 7 serotyper i Prevenar fra 76 % hos børn under 2 år til 91 % hos børn i alderen 5-14 år.

De serotype-specifikke reduktioner for hver af de 5 yderligere serotyper i Prevenar 13 (der blev ikke observeret nogen tilfælde af serotype 5 IPD) vises efter aldersgruppe i tabel 2. De varierede fra 68 % (serotype 3) til 100 % (serotype 6A) for børn under 5 år. Der blev også observeret signifikante reduktioner i hyppigheden hos ældre aldersgrupper, som ikke var blevet vaccineret med Prevenar 13 (indirekte virkning).

Table 2: Antal serotype-specifikke tilfælde og reduktioner i hyppigheden af IPD i 2013/14 sammenlignet med 2008/09-2009/10 (2008/10) efter alder i England og Wales									
	<5 år			5 - 64 år			≥65 år		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% reduktion i hyppighed (95 % CI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% reduktion i hyppighed (95 % CI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% reduktion i hyppighed (95 % CI*)
Yderligere serotyper, som Prevenar 13 beskytter imod									
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 %)**
[§] Korrigeret for andelen af serotypebestemte prøver, manglende alder, niveau sammenlignet med 2009/10 og for udviklingen i total invasiv pneumokoksygdom frem til 2009/10 (hvorefter der ikke blev anvendt tendenskorrigering). * 95 % CI opskaleret fra et Poisson-interval baseret på en 2,1 overspredning ud fra modellering af alle præ-Prevenar IPD-data 2000-06. ** p<0,005 for at dække 6A hvor p=0,002									

Otitis media (OM)

I et publiceret studie fra Israel, med anvendelse af en primær spædbørnsserie med 2 doser plus en booster-dosis i barnets andet leveår, blev indvirkningen af Prevenar 13 på OM dokumenteret i et populationsbaseret aktivt overvågningssystem med dyrkning af mellemørevæske, suget ud ved myringopunktur, hos israelske børn under 2 år med OM.

Efter introduktionen af Prevenar og senere Prevenar 13 var der en nedgang i hyppigheden fra 2,1 til 0,1 tilfælde per 1.000 børn (95 %) for Prevenar-serotyperne plus serotype 6A og en nedgang i hyppigheden fra 0,9 til 0,1 tilfælde per 1.000 børn (89 %) for de øvrige serotyper 1, 3, 5, 7F og 19A i Prevenar 13. Den samlede årlige hyppighed af pneumokok-OM faldt fra 9,6 til 2,1 tilfælde pr. 1.000 børn (78 %) mellem juli 2004 (før Prevenar blev introduceret) og juni 2013 (efter Prevenar 13 var introduceret).

Pneumoni

I et multicenter-observationsstudie i Frankrig, hvor perioderne før og efter skift fra Prevenar til Prevenar 13 blev sammenlignet, var der en reduktion på 16 % (2.060 til 1.725 tilfælde) i det samlede antal tilfælde af samfundserhvervet pneumoni (CAP) registreret på skadestuer hos børn i alderen fra 1 måned til 15 år.

Reduktionerne var på 53 % (167 til 79 tilfælde) (p<0,001) for CAP-tilfælde med pleural effusion og 63 % (64 til 24 tilfælde) (p<0,001) for mikrobiologisk bekræftede tilfælde af pneumokok-CAP. I det andet år efter introduktion af Prevenar 13 var det samlede antal CAP-tilfælde forårsaget af de 6 yderligere vaccineserotyper i Prevenar 13 reduceret fra 27 til 7 isolater (74 %).

Reduktionen af pneumoni af alle årsager var mest udtalt i den yngre vaccinationsaldersgruppe med en nedgang på henholdsvis 31,8 % (757 til 516 tilfælde) og 16,6 % (833 til 695 tilfælde) i aldersgruppen < 2 år og 2 - 5 år. Hyppigheden hos ældre og overvejende ikke vaccinerede børn (> 5 år) ændrede sig ikke i løbet af studiet.

I et igangværende overvågningssystem (2004 - 2013) for at dokumentere indflydelsen af Prevenar og senere Prevenar 13 på CAP hos børn under 5 år i det sydlige Israel med anvendelse af en primær serie med 2 doser og en booster-dosis i det andet leveår var der en reduktion på 68 % (95 % CI 73; 61) i ambulante patientbesøg og på 32 % (95 % CI 39; 22) i indlæggelser på grund af alveolær CAP efter introduktionen af Prevenar 13 sammenlignet med perioden inden Prevenar blev introduceret.

Effekt på nasofaryngeal kolonisering

Et overvågningsstudie i Frankrig omfattende børn med akut otitis media evaluerede ændringer i den nasofaryngeale pneumokok-serotype-forekomst efter indførelse af Prevenar (7-valent) og senere Prevenar 13. Prevenar 13 reducerede signifikant hyppigheden af nasofaryngeal-bærere af de 6 yderligere serotyper (og serotype 6C) kombineret og af serotyperne 6C, 7F og 19A individuelt, når der sammenlignes med Prevenar. En reduktion i antal bærere sås også for serotype 3 (2,5 % vs 1,1 %; $p = 0,1$). Der observeredes ingen bærere af serotyperne 1 og 5.

Effekten af pneumokok-konjugat-vaccination på nasofaryngeal bærertilstand blev undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet studie i Israel, i hvilket børn fik enten Prevenar 13 eller Prevenar (7-valent) i 2-, 4-, 6- og 12-måneders alderen. Prevenar 13 reducerede signifikant nylig identificeret nasofaryngeal forekomst af de 6 yderligere serotyper (og serotype 6C) kombineret samt af serotype 1, 6A, 6C, 7F og 19A individuelt ved sammenligning med Prevenar. Der sås ingen reduktion i serotype 3, og for serotype 5's vedkommende var kolonisering for sjældent til at eventuel indflydelse kunne vurderes. For 6 af de resterende 7 fælles serotyper observeredes samme hyppighed af nasofaryngeal bærertilstand i de 2 vaccine-grupper; for serotype 19F observeredes en signifikant reduktion.

Dette studie dokumenterede en reduktion af *S. pneumoniae* 19A, 19F og 6A, som ikke var følsomme overfor forskellige antibiotika. Reduktionen var mellem 34% til 62% afhængig af serotype og antibiotika.

Beskyttende effekt af Prevenar (7-valent vaccine) hos spædbørn og børn

Virkingen af 7-valent Prevenar blev evalueret i to større studier – Northern California Kaiser Permanente (NCKP)- studiet, og det finske Otitis Media studie (FinOM). Begge studier var randomiserede, dobbelt-blindede, aktivt kontrollerede studier, hvor spædbørn blev randomiseret til at få enten Prevenar eller kontrolvaccine (NCKP, meningokok serogruppe C CRM-konjugat [MnCC]-vaccine; FinOM, hepatitis B-vaccine) i en serie med fire doser i 2-, 4-, 6- og 12-15-måneders alderen. Resultater om den beskyttende effekt fra disse studier (for invasiv pneumokoksygdom, pneumoni og akut otitis media) præsenteres nedenunder (tabel 3).

Test	N	VE ²	95 % CI
NCKP: Vaccineserotype IPD ³	30.258	97 %	85; 100
NCKP: Klinisk pneumoni med abnorm thorax røntgen	23.746	35 %	4; 56
NCKP: Akut otitis media (AOM) ⁴	23.746		
Totalt antal episoder		7 %	4; 10
Tilbagevendende AOM (3 episoder i løbet af 6 måneder, eller 4 episoder i løbet af et år)		9 %	3; 15
Tilbagevendende AOM (5 episoder i løbet af 6 måneder, eller 6 episoder i løbet af 1 år)		23 %	7; 36
Drænlæggelse		20,3 %	2; 35
FinOM: AOM	1.662		
Totalt antal episoder		6 %	-4; 16
Alle pneumokok AOM		34 %	21; 45
Vaccineserotype AOM		57 %	44; 67
s effekt ¹ Per protokol			
² Vaccinens effekt			
³ Oktober 1995 til 20. april 1999			
⁴ Oktober 1995 til 30. april 1998			

Effektivitet af 7-valent Prevenar

Effektiviteten (både direkte og indirekte virkning) af 7-valent Prevenar mod pneumokoksygdom er blevet evalueret i både immuniseringsprogrammer med primære spædbørnsserier med 3 og 2 doser, hver med booster-doser (tabel 4). Som følge af den udbredte anvendelse af Prevenar, er hyppigheden af IPD konstant blevet betydeligt reduceret.

Når screeningsmetoden anvendes, var serotype-specifikke estimater for effektiviteten af 2 doser under 1-års alderen i Storbritannien 66 % (-29, 91 %) og 100 % (25, 100 %) for henholdsvis serotype 6B and 23F.

Land (Markedsføringsår)	Anbefalet plan	Sygdomsreduktion i %	95 % CI
UK (England og Wales) ¹ (2006)	2, 4 og 13 måneder	<u>Vaccineserotyper:</u> To doser før 1-års alderen: 85 %	49; 95 %
USA (2000)	2, 4, 6, 12 og 15 måneder	Vaccineserotyper: 98 % Alle serotyper: 77 %	97; 99 % 73; 79 %
Børn < 5 ²			
Personer ≥ 65 ³		Vaccineserotyper: 76 % Alle serotyper: 38 %	NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4 og 12 måneder	Alle serotyper: 73 % <u>Vaccineserotyper:</u> Spædbørnsserie med 2 doser: 99 % Gennemført plan: 100 %	NA 92; 100 % 82; 100 %
¹ Børn < 2 år. Beregnet effektivitet af vaccinen pr. juni 2008 (Broome-metoden).			
² 2005 data.			
³ 2004 data.			
⁴ Børn < 5 år. Januar 2005 til december 2007. Fuldstændig effektivitet for rutine 2+1 planen endnu ikke tilgængelig.			

Akut otitis media

Effektiviteten af Prevenar i en 3+1 plan er også blevet observeret for akut otitis media og pneumoni siden vaccinen blev introduceret i et nationalt immuniseringsprogram. I en retrospektiv evaluering af en stor amerikansk forsikringsdatabase, blev konsultationer for AOM reduceret med 42,7 %, og medicinsk behandling for AOM med 41,9 %, hos børn under 2-års alderen, sammenlignet med en *basisline* fra før markedsføringstilladelse (2004 versus 1997-99). I en sammenlignelig analyse, blev indlæggelser og ambulante besøg for pneumoni af alle årsager reduceret med hhv. 52,4 % og 41,1 %.

For de hændelser, som blev specifikt identificeret som pneumokokpneumoni, var de observerede reduktioner i indlæggelser og ambulatoriebesøg hhv. 57,6 % og 46,9 % hos børn under 2-års alderen, sammenlignet med en basislinje fra før markedsføringstilladelse (2004 versus 1997-99). Mens et direkte årsag-virkningsforhold ikke kan udledes fra observationsanalyser af denne type, tyder disse fund på, at Prevenar spiller en vigtig rolle ved at reducere byrden af slimhindesygdomme (AOM og pneumoni) hos målpopulationen.

Studie af effekten hos voksne på 65 år og derover

Effekten mod vaccintype (VT) pneumokok-CAP og IPD blev vurderet i et omfattende randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie (CAPiTA - Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) i Holland. 84.496 forsøgspersoner i alderen 65 år og derover fik en enkelt vaccination med enten Prevenar 13 eller placebo efter randomisering 1:1.

CAPiTA-studiet inkluderede frivillige forsøgspersoner ≥ 65 år, hvis demografiske og sundhedsmæssige karakteristik kan adskille sig fra dem, der ønsker vaccination.

Der blev konstateret en første episode af indlæggelseskrævende pneumoni bekræftet med thoraxrøntgen hos ca. 2 % i denne population (n=1.814 forsøgspersoner), hvoraf 329 tilfælde var bekræftet pneumokok-CAP, og 182 tilfælde var VT-pneumokok-CAP i per protokol-populationen og den modificerede intent-to-treat-population (mITT).

Effekt blev påvist for de primære og sekundære endepunkter i per protokol-populationen (tabel 5).

Tabel 5: Vaccineeffekt (VE) for de primære og sekundære endepunkter i CAPiTA-studiet (pr. protokol-population)					
Effektendepunkter	Tilfælde			VE (%) (95,2 % CI)	p-værdi
	I alt	Prevenar 13-gruppen	Placebogruppen		
<i>Primært endepunkt</i>					
Første episode af bekræftet VT-pneumokok-CAP	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Sekundære endepunkter</i>					
Første episode af bekræftet NB/NI¹ vaccintype-pneumokok-CAP	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Første episode af VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – ikke-bakteriæmisk/ikke-invasiv ² VT-IPD – vaccintype-invasiv pneumokoksygdom					

Den beskyttende virkning mod en første episode af VT-pneumokok-CAP, ikke-bakteriæmisk/ikke-invasiv VT-pneumokok-CAP og VT-IPD blev bevaret gennem hele studiet, der varede 4 år.

Studiet var ikke designet til at påvise-effekten i undergrupper, og antallet af forsøgspersoner ≥ 85 år var ikke tilstrækkeligt til at påvise effekt i denne aldersgruppe.

Der blev anvendt en *post hoc*-analyse til at estimere efterfølgende folkesundhedsresultater mod klinisk CAP (som defineret i CAPiTA-studiet og baseret på kliniske fund uanset radiologisk infiltrat eller ætiologisk bekræftelse): vaccineeffekt (VE), incidensratereduktion (IRR) og nødvendigt antal vaccinemodtagere (NNV) (tabel 6).

IRR, som også kaldes vaccineforebyggelig sygdomsincidens, er antallet af tilfælde af vaccineforebyggelig sygdom pr. 100.000 personår med observation.

I tabel 6 er NNV et udtryk for antallet af personer, der skal vaccineres for at forebygge ét klinisk CAP-tilfælde.

Tabel 6: Vaccineeffekt (VE) mod klinisk CAP*							
	Episoder		Vaccineeffekt¹ % (95 % CI) (1-sidet p-værdi)	Incidens pr. 100.000 personår med observation (PYO)		Incidensrat ereduktion² (95 % CI)	Nødvendigt antal vaccinemo dtagere³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse af alle episoder	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analyse af første episode	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Patienter med mindst 2 af følgende: Hoste; purulent sputum, temperatur > 38 °C eller < 36,1°C; pneumoni (auskultationsfund); leukocytose; C-reaktivt protein > 3 gange den øvre normalgrænse; hypoksæmi med et partielt ilttryk < 60 mm Hg ved indånding af rumluft.
¹ Der blev anvendt en Poisson-regressionsmodel med stokastiske effekter til beregning af VE.
² Pr. 100.000 personår med observation. IRR er beregnet som incidensen i placebogruppen minus incidensen i vaccinegruppen og var matematisk ækvivalent med VE × incidensen i placebogruppen.
³ Baseret på en beskyttelsesvarighed på 5 år. NNV er ikke en men i stedet et udtryk for antallet af forebyggede tilfælde for et givet antal vaccinerede personer. NNV inkorporerer også forsøgslængden eller beskyttelsesvarigheden og er beregnet som 1 divideret med produktet af IRR og beskyttelsesvarighed (eller forsøgslængde) (=1/(IRR × varighed).

Immunogenicitetsstudier hos voksne fra 18 år samt ældre personer

Hos voksne er der ikke defineret en antistofgrænseværdi for polysaccharid pneumokok serotypespecifik IgG-bindende antistofkoncentration forbundet med beskyttelse. I alle pivotale kliniske forsøg blev der anvendt en serotypespecifik opsonofagocytoseanalyse (OPA) som surrogat til at vurdere en mulig effekt mod invasiv pneumokoksygdom og pneumoni. OPA-GMT (geometric mean titers), der blev målt 1 måned efter hver vaccination, blev beregnet. OPA-titre udtrykkes som den reciprokke værdi af den højeste serumfortynding, der reducerer overlevelsen af pneumokokkerne med mindst 50 %.

Pivotale forsøg af Prevenar 13 blev designet til at vise, at de funktionelle OPA antistofrespons for de 13 serotyper er non-inferiore og for visse serotyper superiore i forhold til de 12 serotyper, der er fælles med den markedsførte 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] en måned efter vaccination. Responset på serotype 6A, som er unikt for Prevenar 13, blev vurderet ved demonstration af en firdobbelt stigning i den specifikke OPA-titer i forhold til niveauet før immunisering.

Der er udført 5 kliniske studier i Europa og USA, som vurderede immunogeniciteten af Prevenar 13 i forskellige aldersgrupper i intervallet 18-95 år. Kliniske studier af Prevenar 13 har for nylig leveret immunogenicitetsdata for voksne over 18 år, herunder voksne over 65 år, som tidligere er blevet vaccineret med en eller flere doser af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine 5 år før inklusion i studiet. Hvert studie omfattede raske voksne og immunkompetente voksne med stabile underliggende sygdomme, der er kendt for at prædisponere for pneumokokinfektion (dvs. kronisk hjerte-kar-sygdom, kronisk lungesygdom inklusive astma, nyresygdom, diabetes mellitus samt kronisk leversygdom inklusive alkoholisk leversygdom) samt voksne med risikofaktorer som rygning og alkoholmisbrug.

Immunogenicitet og sikkerhed ved Prevenar 13 er påvist hos voksne over 18 år, herunder personer der tidligere er vaccineret med en pneumokok polysaccharidvaccine.

Voksne, der ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine

I et head-to-head sammenligningsforsøg, foretaget blandt voksne i alderen 60-64 år, fik forsøgspersoner en enkeltdosis af enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

I det samme forsøg fik en anden gruppe i alderen 50-59 år og en anden gruppe i alderen 18-49 år en enkeltdosis Prevenar 13.

I tabel 7 sammenlignes OPA-GMT'er 1 måned efter dosis hos 60-64-årige, som enten har fået en enkeltdosis Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, og hos 50-59-årige, som har fået en enkeltdosis Prevenar 13.

Tabel 7 OPA-GMT'er hos voksne i alderen 60-64 år, som har fået Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine (PPSV23), og hos voksne i alderen 50-59 år, som har fået en enkeltdosis Prevenar 13 ^{a,b,c}							
	Prevenar 13 50-59 år N=350-384	Prevenar 13 60-64 år N=359-404	PPSV23 60-64 år N=367-402	Prevenar 13 50-59 år i forhold til 60-64 år		Prevenar 13 i forhold til PPSV23, 60-64 år	
Serotype	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	2.833	2.062	1.295	1.4	(1.07; 1.77)	1.6	(1.19; 2.13)
5	269	199	162	1.4	(1.01; 1.80)	1.2	(0.93; 1.62)
6A [†]	4.328	2.593	213	1.7	(1.30; 2.15)	12.1	(8.63; 17.08)
6B	3.212	1.984	788	1.6	(1.24; 2.12)	2.5	(1.82; 3.48)
7F	1.520	1.120	405	1.4	(1.03; 1.79)	2.8	(1.98; 3.87)
9V	1.726	1.164	407	1.5	(1.11; 1.98)	2.9	(2.00; 4.08)
14	957	612	692	1.6	(1.16; 2.12)	0.9	(0.64; 1.21)
18C	1.939	1.726	925	1.1	(0.86; 1.47)	1.9	(1.39; 2.51)
19A	956	682	352	1.4	(1.16; 1.69)	1.9	(1.56; 2.41)
19F	599	517	539	1.2	(0.87; 1.54)	1.0	(0.72; 1.28)
23F	494	375	72	1.3	(0.94 ; 1.84)	5.2	(3.67; 7.33)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 0,5.
^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 1.
^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, blev et statistisk signifikant større respons defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 2.

Hos voksne i alderen 60-64 år var OPA-GMT'er for Prevenar 13 non-inferiore i forhold til OPA-GMT'er for 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine for de tolv serotyper, der er fælles for begge vacciner. For 9 serotyper blev det påvist, at OPA-titrene var statistisk signifikant højere hos personer, der fik Prevenar 13.

Hos voksne i alderen 50-59 år var OPA-GMT'er for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferiore i forhold til Prevenar 13 respons hos voksne i alderen 60-64 år. For 9 serotyper var immunresponsen relateret til alderen, hvor voksne i aldersgruppen 50-59 år viste statistisk signifikant større respons end voksne i aldersgruppen 60-64 år.

Hos alle voksne ≥ 50 år, som fik en enkeltdosis Prevenar 13, var OPA-titrene for serotype 6A signifikant højere end hos voksne ≥ 60 år, som fik en enkeltdosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 var OPA-titrene faldet sammenlignet med niveauet en måned efter vaccinationen, men OPA-titrene for alle serotyper forblev højere end niveauerne ved *baseline*:

	OPA-GMT-niveauer ved <i>baseline</i>	OPA-GMT-niveauer ét år efter Prevenar 13
Voksne 50-59 år, som ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine	5-45	20-1.234
Voksne 60-64 år, som ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine	5-37	19-733

Tabel 8 viser OPA-GMT 1 måned efter en enkelt dosis Prevenar 13 hos voksne i alderen 18-49-år sammenlignet med voksne i alderen 60-64-år.

Tabel 8: OPA-GMT hos voksne i alderen 18-49 år og 60-64 år, der har fået Prevenar 13 ^{a,b}				
Serotype	18-49 år N=836-866	60-64 år N=359-404	18-49 år i forhold til 60-64 år	
	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	4.747	2.062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det tosidede 95 % CI for GMR større end 0,5.
^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det tosidede 95 % CI for GMR større end 1.
^c Konfidensintervaller (CI) for ratioen er transformeret tilbage, af et konfidensinterval baseret på t-fordelingen for middeldifferensen af logaritmerne for målingerne.

Hos voksne i alderen 18-49 år var OPA-GMT for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferiore i forhold til Prevenar 13-respons hos voksne i alderen 60-64 år.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 var OPA-titre faldet i sammenligning med en måned efter vaccination, men OPA-titre for alle serotyper var højere end *baselineniveauerne*.

	OPA-GMT-niveauer ved baseline	OPA-GMT-niveauer et år efter Prevenar 13
Voksne i alderen 18-49 år, som ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine	5 - 186	23 - 2.948

Voksne, der tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine

Immunresponsene på Prevenar 13 og 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine blev sammenlignet i et head-to-head forsøg blandt voksne ≥ 70 år, som havde fået en enkeltdosis pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år før studievaccinationen.

I tabel 9 sammenlignes OPA-GMT'er 1 måned efter dosis hos voksne i alderen ≥ 70 år, som er vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine, og som har fået en enkeltdosis af enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Tabel 9 – OPA-GMT'er hos voksne i alderen ≥ 70 år, som er vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine, og som har fået enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine (PPSV23)^{a,b,c}

Serotype	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA-GMT-titre i forhold til PPSV23	
	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	1.261	417	3.0	(2.21; 4.13)
7F	245	160	1.5	(1.07; 2.18)
9V	181	90	2.0	(1.36; 2.97)
14	280	285	1.0	(0.73; 1.33)
18C	907	481	1.9	(1.42; 2.50)
19A	354	200	1.8	(1.43; 2.20)
19F	333	214	1.6	(1.17; 2.06)
23F	158	43	3.7	(2.69; 5.09)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 0,5.

^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 1.

^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, blev et statistisk signifikant større respons defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 2.

Hos voksne, vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år før det kliniske studie, var OPA-GMT'er for Prevenar 13 non-inferiore i forhold til den 23-valente polysaccharid-pneumokokvaccine med hensyn til immunresponsene på de 12 serotyper, der var fælles for de 2 vacciner. Desuden blev der i dette studie påvist statistisk signifikant større OPA-GMT'er for 10 af de 12 fælles serotyper. Immunresponsene på serotype 6A var statistisk signifikant større efter vaccination med Prevenar 13 end efter 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 af voksne over 70 år, der var vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år inden inklusion i studiet, var OPA-titrene faldet sammenlignet med niveauet en måned efter vaccinationen, men OPA-titrene for alle serotyper forblev højere end niveauerne ved *baseline*:

	OPA-GMT-niveauer ved <i>baseline</i>	OPA-GMT-niveauer ét år efter Prevenar 13
Voksne ≥ 70 år vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år tidligere	9-122	18.381

Immunrespons hos særlige populationer:

Personer med de tilstande, der er beskrevet nedenfor, har en øget risiko for pneumokoksygdom. Den kliniske relevans af de antistofniveauer, som Prevenar 13 fremkaldte hos disse særlige populationer, er ukendt.

Seglcelleanæmi

Et åbent, enkeltarmet studie i Frankrig, Italien, Storbritannien, USA, Libanon, Egypten og Saudi-Arabien med 2 doser Prevenar 13 indgivet med 6 måneders mellemrum blev udført hos 158 børn og unge i alderen fra ≥ 6 til <18 år med seglcelleanæmi, som tidligere var vaccineret med en eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 6 måneder før inklusion i studiet. Efter den første vaccination fremkaldte Prevenar 13 et antistofniveau, der målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT var statistisk signifikant højere sammenlignet med niveauet inden vaccination. Efter den anden dosis var immunresponsen sammenligneligt med responsen efter den første dosis. Et år efter den anden

dosis var antistofniveauerne målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT højere end niveauerne inden den første dosis Prevenar 13, undtagen for IgG-GMC for serotype 3 og 5, der nummerisk var det samme.

Yderligere Prevenar (7-valent) immunogenicitetsdata: børn med seglcelleanæmi

Immunogeniciteten af Prevenar er blevet undersøgt i et *open-label*, multi-centerstudie med 49 spædbørn med seglcelleanæmi. Børnene blev vaccineret med Prevenar (3 doser med en måneds mellemrum fra 2-måneders alderen), og 46 af disse børn fik også en 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine i 15-18-måneders alderen. Efter primær immunisering havde 95,6 % af forsøgspersonerne antistofniveauer på mindst 0,35 µg/ml for alle syv serotyper, som findes i Prevenar. En signifikant højere koncentration af antistoffer mod de syv serotyper sås efter polysaccharid-vaccinationen, hvilket tyder på, at den immunologiske hukommelse var veletableret.

Hiv-infektion

Børn og voksne, der ikke tidligere er vaccineret med en pneumokokvaccine

Hiv-inficerede børn og voksne med CD4-tal ≥ 200 celler/ μ l (gennemsnit 717,0 celler/ μ l), virusmængde i blodet < 50.000 kopier/ml (gennemsnit 2090,0 kopier/ml), uden aktiv aids-relateret sygdom og ikke tidligere vaccineret med pneumokokvaccine fik 3 doser Prevenar 13. I overensstemmelse med de generelle anbefalinger blev en enkelt dosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine indgivet derefter. Vaccinerne blev indgivet med intervaller på 1 måned. Immunresponsen blev vurderet hos 259-270 evaluerbare forsøgspersoner ca. 1 måned efter hver dosis vaccine. Efter den første dosis fremkaldte Prevenar 13 et antistofniveau, der målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT var statistisk signifikant højere end niveauet inden vaccination. Efter anden og tredje dosis Prevenar 13 var immunresponsen det samme eller højere end efter første dosis.

Voksne, der tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine

Hiv-inficerede voksne i alderen ≥ 18 år med CD4-tal ≥ 200 celler/ μ l (gennemsnit 609,1 celler/ μ l) og virusmængde i blodet < 50.000 kopier/ml (gennemsnit 330,6 kopier/ml), der var uden aktiv aids-relateret sygdom, og som tidligere var vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, som blev indgivet mindst 6 måneder før inklusion i studiet, fik 3 doser Prevenar 13 ved inklusion samt 6 måneder og 12 måneder efter den første dosis Prevenar 13. Immunrespons blev vurderet hos 231-255 evaluerbare forsøgspersoner ca. 1 måned efter hver dosis af Prevenar 13. Efter den første dosis fremkaldte Prevenar 13 et antistofniveau, der målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT var statistisk signifikant højere end niveauet inden vaccination. Efter anden og tredje dosis Prevenar 13 var immunresponsen sammenligneligt eller højere end efter første dosis. Studiet inkluderede 162 forsøgspersoner, der tidligere havde fået 1 dosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, 143 forsøgspersoner, der tidligere havde fået 2 doser, og 26 forsøgspersoner, der tidligere havde fået mere end 2 doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. De forsøgspersoner, der tidligere havde fået 2 eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, havde et tilsvarende immunrespons som de personer, der tidligere havde fået en enkelt dosis

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Børn og voksne ≥ 2 år, der har gennemgået en allogenetisk hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) og har komplet hæmatologisk remission af den underliggende sygdom eller har meget god delvis remission i tilfælde af lymfom og myelom fik tre doser Prevenar 13 med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis blev indgivet 3-6 måneder efter stamcelletransplantationen. En fjerde dosis (booster) Prevenar 13 blev indgivet 6 måneder efter tredje dosis. I overensstemmelse med de generelle anbefalinger blev en enkelt dosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine indgivet 1 måned efter den fjerde dosis Prevenar 13. Immunresponsen målt efter IgG-GMC blev vurderet hos 168-211 evaluerbare forsøgspersoner ca. 1 måned efter vaccinationen. Prevenar 13 fremkaldte et forhøjet antistofniveau efter hver dosis Prevenar 13. Immunresponsen efter den fjerde dosis Prevenar 13 var signifikant højere for alle serotyper sammenlignet med niveauet efter den tredje dosis. Funktionelle antistoftitre (OPA-titre) blev ikke målt i dette studie.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelt dosis og gentagne doser, lokal tolerance samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Ravsyre
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

Se pkt. 2 for adjuvant.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml injektionsvæske, suspension, i hætteglas (type I-glas) med en latexfri, grå chlorbutylgummiprop, aluminiumforsegling og et polypropylenlåg til at skubbe af.

Pakningsstørrelser på 1, 5, 10, 25 og 50.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Under opbevaring kan der observeres et hvidt bundfald og en klar supernatant. Dette er ikke tegn på nedbrydning.

Vaccinen skal rystes grundigt for at opnå en homogen hvid suspension, og den skal inspiceres visuelt for eventuelle partikler og/eller variationer i fysisk udseende før administration. Må ikke anvendes, hvis indholdet fremtræder på anden måde.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. december 2009
Dato for seneste fornyelse: 18. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Prevenar 13 findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension, i flerdosisbeholder
konjureret pneumokok polysaccharidvaccine (13-valent, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokok polysaccharid serotype 1 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 3 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 4 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 5 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 6A ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 6B ¹	4,4 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 7F ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 9V ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 14 ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 18C ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 19A ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 19F ¹	2,2 µg
Pneumokok polysaccharid serotype 23F ¹	2,2 µg

¹Konjureret til CRM₁₉₇ bærerproteinet, adsorberet på aluminiumphosphat.

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca. 32 µg CRM₁₉₇ bærerprotein og 0,125 mg aluminium.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Dette er en flerdosis pakning. Se pkt. 6.5 vedrørende antal doser pr. beholder.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension, i flerdosisbeholder (4 doser)..

Vaccinen er en homogen, hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom, pneumoni og akut otitis media forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos spædbørn, børn og teenagere i alderen fra 6 uger op til 17 år.

Aktiv immunisering med henblik på forebyggelse af invasiv sygdom og pneumoni forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos voksne fra 18 år og hos ældre personer.

Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende oplysninger om beskyttelse mod specifikke pneumokokserotyper.

Anvendelsen af Prevenar 13 bør baseres på officielle anbefalinger under hensyntagen til risikoen for invasive sygdom og pneumoni hos forskellige aldersgrupper, underliggende komorbiditet samt variabiliteten af serotype-epidemiologi i forskellige geografiske områder.

4.2 Dosering og administration

Vaccinationsplanen for Prevenar 13 bør baseres på officielle anbefalinger.

Dosering

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Det anbefales, at spædbørn, som får den første dosis af Prevenar 13, gennemfører vaccinationsprogrammet med Prevenar 13.

Spædbørn i alderen 6 uger - 6 måneder

Primær serie med 3 doser

Den anbefalede vaccinationsserie består af fire doser, hver på 0,5 ml. Den primære spædbørnsserie består af tre doser, hvor den første dosis normalt gives i 2-måneders alderen, og med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen. Den fjerde (booster) dosis anbefales i alderen 11-15 måneder.

Primær serie med 2 doser

Hvis Prevenar 13 gives som en del af et rutinemæssigt vaccinationsprogram til spædbørn, kan det overvejes at give en serie, der består af tre doser, hver på 0,5 ml. Den første dosis kan gives fra 2-måneders alderen, efterfulgt af endnu en dosis 2 måneder senere. Den tredje (booster) dosis anbefales i alderen 11-15 måneder (se pkt. 5.1).

Præmature spædbørn (< 37 svangerskabsuger)

Hos præmature spædbørn består den anbefalede vaccinationsserie af fire doser på hver 0,5 ml. Den primære spædbørnsvaccinationsserie består af tre doser, hvor den første dosis gives i 2-måneders alderen, med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen. Det anbefales, at den fjerde dosis (booster-dosis) gives i alderen 11-15 måneder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ikke vaccinerede spædbørn og børn \geq 7 måneder

Spædbørn i alderen 7-11 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. En tredje dosis anbefales i barnets andet leveår.

Børn i alderen 12-23 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 2 måneder mellem doserne (se pkt. 5.1).

Børn og teenagere i alderen 2-17 år

En enkelt dosis på 0,5 ml.

Prevenar 13 vaccinationsplan for spædbørn og børn, som tidligere blev vaccineret med Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae*-serotyperne 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F)

Prevenar 13 indeholder de samme 7 serotyper som Prevenar, og anvender det samme bærerprotein CRM₁₉₇. Spædbørn og børn, som er påbegyndt immunisering med Prevenar, kan skifte til Prevenar 13 på et hvilket som helst tidspunkt i planen.

Børn i alderen 12-59 måneder, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent)

Børn, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent), skal have 1 dosis på 0,5 ml Prevenar 13 for at fremkalde immunreaktion for yderligere 6 serotyper. Vaccination med Prevenar 13 skal gives mindst 8 uger efter sidste dosis af Prevenar (7-valent) (se pkt. 5.1).

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Børn i alderen 5-17 år kan vaccineres med 1 enkelt dosis Prevenar 13, hvis de tidligere er blevet vaccineret med en eller flere doser Prevenar. Vaccination med Prevenar 13 skal gives mindst 8 uger efter sidste dosis af Prevenar (7-valent) (se pkt. 5.1).

Voksne fra 18 år samt ældre personer

En enkelt dosis.

Behovet for revaccination med en efterfølgende dosis Prevenar 13 er ikke fastlagt.

Hvis brugen af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine anses for hensigtsmæssig, skal Prevenar 13 gives først uanset tidligere pneumokokvaccinationsstatus (se pkt. 4.5 og 5.1).

Særlige populationer

Personer, som har underliggende sygdomme, der kan disponere for invasiv pneumokoksygdom (*Invasive Pneumococcal Disease (IPD)*) (såsom personer med seglcelleanæmi eller hiv-infektion), herunder dem, der tidligere er vaccineret med en eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, må få mindst én dosis Prevenar 13 (se pkt. 5.1).

Hos personer, der har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) består den anbefalede vaccinationsserie af fire doser Prevenar 13 på hver 0,5 ml. Den primære serie består af tre doser, hvor den første dosis gives 3 til 6 måneder efter stamcelletransplantationen med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Det anbefales at give en fjerde dosis (booster) 6 måneder efter den tredje dosis (se pkt. 5.1).

Administration

Vaccinen skal gives som en intramuskulær injektion. De foretrukne steder er den anterolaterale side af låret (vastus lateralis-musklen) hos spædbørn eller i musculus deltoideus på overarmen hos børn og voksne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller over for difteritoksoid.

Som med andre vacciner skal administrationen af Prevenar 13 udskydes, hvis personer lider af en akut svær febersygdom. Tilstedeværelsen af en lettere infektion, såsom en forkølelse, bør dog ikke medføre, at vaccinationen udskydes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Prevenar 13 må ikke administreres intravaskulært.

Som med alle vacciner til injektion skal relevant medicinsk behandling og overvågning altid være til umiddelbar rådighed i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Denne vaccine bør ikke gives som intramuskulær injektion til personer med trombocytopeni eller koagulopati, som kontraindicerer en intramuskulær injektion, men kan gives subkutant, hvis den potentielle fordel tydeligt opvejer risici (se pkt. 5.1).

Prevenar 13 vil kun beskytte mod de *Streptococcus pneumoniae*-serotyper, som er en del af vaccinen, og vil ikke beskytte mod andre mikroorganismer, som forårsager invasive sygdomme, pneumoni eller otitis media. Som for alle vacciner gælder det, at Prevenar 13 måske ikke beskytter alle de vaccinerede mod en pneumokoksygdom. Ret henvendelse til Statens Serum Institut for at få de seneste, epidemiologiske oplysninger.

Personer med nedsat immunrespons, hvad enten det skyldes immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, infektion med humant immundefekt-virus (hiv) eller andre årsager, kan have nedsat antistofrespons på aktiv immunisering.

Der findes data for sikkerhed og immunogenicitet for et begrænset antal personer med seglcelleanæmi eller hiv-infektion, eller som har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1). Der findes ingen data for sikkerhed og immunogenicitet af Prevenar 13 for personer i andre specifikke immunkompromitterede grupper (f.eks. malignitet eller nefrotisk syndrom), og vaccination skal overvejes individuelt.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, det vil sige er praktisk taget natriumfrit.

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

I kliniske studier fremkaldte Prevenar 13 immunrespons over for alle de tretten serotyper, som vaccinen indeholder. Immunresponsen for serotype 3 efter booster-dosen var ikke højere end de niveauer, som sås efter børnevaccinationsserierne. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til induktion af den immunologiske hukommelse over for serotype 3 kendes ikke (se pkt. 5.1).

Andelen af personer med funktionelle antistoffer (OPA titre $\geq 1:8$) over for serotype 1, 3 og 5 var høj. OPA geometriske gennemsnitstitre var dog lavere end dem, der sås over for hver af de resterende yderligere vaccineserotyper. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til den beskyttende virkning kendes ikke (se pkt. 5.1).

Begrænsede data har vist, at Prevenar 7-valent (primær serie med tre doser) inducerer et acceptabelt immunrespons hos børn med seglcelleanæmi med en sikkerhedsprofil svarende til, hvad der er observeret i ikke-højrisikogrupper (se pkt. 5.1).

Børn under 2 år bør have den Prevenar 13-vaccinationsserie, der er passende til alderen (se pkt. 4.2). Anvendelsen af konjugeret pneumokokvaccine erstatter ikke brugen af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine til børn ≥ 2 år gamle med lidelser (såsom seglcelleanæmi, aspleni, hiv-infektion, kronisk sygdom eller immunkompromitterede), som giver dem højere risiko for invasiv sygdom på grund af *Streptococcus pneumoniae*. Når det anbefales, skal børn i risikogruppen, som er ≥ 24 måneder og allerede immuniseret med Prevenar 13, have 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. Intervallet mellem den 13-valente konjugerede pneumokokvaccine (Prevenar 13) og den 23-valente pneumokok polysaccharidvaccine bør ikke være mindre end 8 uger. Der er ingen tilgængelige data, som indikerer, om administration af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine til ikke-immuniserede børn eller børn immuniseret med Prevenar 13 kan resultere i dårligere respons over for yderligere doser af Prevenar 13.

Den potentielle risiko for apnø og behovet for respiratorisk overvågning i 48-72 timer bør overvejes, når den primære immuniseringsserie administreres til børn, der er født meget for tidligt (født ≤ 28 ugers svangerskab), og især hos dem med en respiratorisk umodenhed i anamnesen. Da fordelene ved vaccination er høj i denne gruppe spædbørn, bør vaccination ikke tilbageholdes eller udskydes.

For vaccine-serotyperne forventes beskyttelsen mod otitis media at være mindre end beskyttelsen mod invasiv sygdom. Da otitis media forårsages af mange andre organismer end de pneumokok-serotyper, der findes i vaccinen, forventes beskyttelsen mod alle former for otitis media at være lille (se pkt. 5.1)

Når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), svarer forekomsten af febrile reaktioner til dem, der ses ved samtidig administration af Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa (se pkt. 4.8). Der er rapporteret en øget forekomst af krampeanfald (med eller uden feber) og hypotoniske hyporesponsive episoder, når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (se pkt. 4.8).

Febernedsættende behandling bør påbegyndes ifølge lokale retningslinjer til børn med krampetilstande eller med en anamnese med febrile kramper og til alle børn, som får Prevenar 13 samtidig med vacciner, som indeholder helcelle-pertussis

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Prevenar 13 kan gives samtidig med alle følgende vaccine-antigener, enten som monovalente eller som kombinationsvacciner: difteri, tetanus, acellulær -pertussis eller helcelle-pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, inaktiveret poliomyelitis, hepatitis B (se pkt. 4.4 for information om Infanrix hexa), meningokok serogruppe C, mæslinger, fåresyge, røde hunde, skoldkopper og rotavirus-vaccine.

Prevenar 13 kan også gives samtidigt med tetanustoksoid-konjugeret meningokok-polysaccharidvaccine serogruppe A, C, W og Y til børn i alderen 12-23 måneder, som tidligere er blevet immuniseret med Prevenar 13 (i henhold til lokale anbefalinger).

Data fra et klinisk studie efter markedsføring, som vurderede virkningen af profylaktisk brug af antipyretika (ibuprofen og paracetamol) på immunresponsen på Prevenar 13, antyder, at administration af paracetamol, samtidig med eller samme dag, som vaccinen gives, kan reducere immunresponsen på Prevenar 13 efter børnevaccinationsserierne. Responsen på booster-dosen indgivet efter 12 måneder blev ikke påvirket. Den kliniske signifikans af denne observation kendes ikke.

Børn og teenagere i alderen 6-17 år

Der foreligger ikke data for samtidig administration af andre vacciner i øjeblikket.

Voksne i alderen 18-49 år

Der foreligger ikke data for samtidig administration af andre vacciner.

Voksne over 50 år

Prevenar 13 kan indgives samtidig med den sæsonbestemte trivalente, inaktiverede influenzavaccine (TIV).

I to studier, der er gennemført med voksne i alderen 50-59 år og over 65 år, blev det påvist, at Prevenar 13 kan gives samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV). Immunresponsene på alle tre TIV-antigener var sammenlignelige, når TIV blev givet alene og samtidig med Prevenar 13.

Når Prevenar 13 blev givet samtidig med TIV, var immunresponsen på Prevenar 13 lavere sammenlignet med Prevenar 13 givet alene, men på langt sigt havde det ingen indvirkning på niveauet af cirkulerende antistoffer.

I et tredje studie med voksne i alderen 50-93 år blev det vist, at Prevenar 13 kan gives samtidig med årstidsbestemt tetravalent inaktiveret influenzavaccine (QIV). Immunresponsen på alle fire QIV-stammer var non-inferiort, når Prevenar 13 blev givet samtidig med QIV, sammenlignet med QIV givet alene.

Immunresponsen på Prevenar 13 var non-inferiort, når Prevenar 13 blev givet samtidig med QIV, sammenlignet med Prevenar 13 givet alene. Som det er tilfældet ved samtidig administration af trivalente vacciner, var immunresponsen på visse pneumokokserotyper lavere, når de 2 vacciner blev givet samtidig.

Samtidig administration af andre vacciner er ikke undersøgt.

Forskellige vacciner til injektion skal altid gives på forskellige vaccinationssteder.

Samtidig administration af Prevenar 13 og 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine er ikke blevet undersøgt. I kliniske studier, hvor Prevenar 13 blev administreret 1 år efter 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, var immunresponsen lavere for alle serotyper, sammenlignet med Prevenar 13 givet til personer, der ikke tidligere var blevet immuniseret med 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine. Den kliniske betydning heraf er ukendt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af 13-valent konjugeret pneumokokvaccine til gravide kvinder. Prevenar 13 bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om 13-valent konjugeret pneumokokvaccine udskilles i human mælk.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Prevenar 13 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

En analyse af bivirkninger rapporteret efter markedsføring i grupper, der fik administreret Prevenar 13 samtidig med Infanrix hexa, sammenlignet med grupper, der alene fik administreret Prevenar 13, antyder en potentiel øget risiko for krampeanfald, med eller uden feber, og for hypotoniske hyporesponsive episoder.

Bivirkninger, som er blevet indberettet for alle aldersgrupper i forbindelse med kliniske studier eller efter markedsføring, er opført i dette afsnit opdelt efter systemorganklasse i faldende orden efter frekvens og alvor. Frekvensen defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($> 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Vaccinens sikkerhed blev vurderet i kontrollerede kliniske studier, hvor 14.267 doser blev givet til 4.429 raske spædbørn i alderen fra 6 uger ved første vaccination og i alderen 11-16 måneder ved booster-dosen. I alle studier med spædbørn blev Prevenar 13 administreret sammen med vacciner, der er almen praksis inden for børnevacciner (se pkt. 4.5).

Sikkerheden hos 354 børn uden tidligere vaccination (i alderen 7 måneder til 5 år) blev også vurderet.

De hyppigst indberettede bivirkninger hos børn i alderen 6 uger til 5 år var reaktioner på vaccinationsstedet, feber, irritabilitet, nedsat appetit og forøget og/eller nedsat søvn.

I et klinisk studie med børn vaccineret i 2-, 3- og 4-måneders alderen sås feber ≥ 38 °C med en højere forekomst blandt børn, som fik Prevenar (7-valent) samtidig med Infanrix hexa (28,3-42,3 %) end hos børn, som fik Infanrix hexa alene (15,6-23,1 %). Efter en booster-dosis ved 12-15-måneders alderen blev feber ≥ 38 °C rapporteret hos 50,0 % af de børn, der fik Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa

samtidig, sammenlignet med 33,6 % hos børn, der fik Infanrix alene. Reaktionen var overvejende moderate (under eller lig med 39 °C) og forbigående.

I den primære serie med Prevenar 13 blev der hyppigere indberettet reaktioner på vaccinationsstedet hos børn over 12 måneder sammenlignet med spædbørn.

Uønskede reaktioner fra kliniske studier

I kliniske studier var sikkerhedsprofilen for Prevenar 13 sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for Prevenar. De følgende hyppigheder er baseret på uønskede reaktioner, der blev vurderet i kliniske studier med Prevenar 13:

Immunsystemet:

Sjælden: Overfølsomhedsreaktion, herunder ansigtsødem, dyspnø, bronkospasmer.

Nervesystemet:

Ikke almindelig: Krampeanfald (herunder feberkramper).

Sjælden: Hypotonisk, hyporesponsiv episode.

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Nedsat appetit.

Almindelig: Opkastning, diarré.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Udslæt

Ikke almindelig: Urticaria eller urticaria-lignende udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Pyreksi, irritabilitet, erytem, induration/hævelse eller smerte/ømhed på vaccinationsstedet, døsighed, dårlig søvnkvalitet
Erytem eller induration/hævelse på vaccinationsstedet 2,5 -7,0 cm (efter booster-dosis og hos ældre børn [i alderen 2 til 5 år])

Almindelig: Pyreksi > 39 °C, bevægelseshæmning på vaccinationsstedet (pga. smerter), erytem eller induration/hævelse 2,5 -7,0 cm (efter spædbørnsserien) på vaccinationsstedet

Ikke almindelig: Erytem, induration/hævelse > 7,0 cm på vaccinationsstedet, gråd.

Yderligere oplysninger om specielle populationer:

Apnø hos spædbørn, der er født meget for tidligt (≤ 28 ugers svangerskab) (se pkt. 4.4).

Børn og teenagere i alderen 6-17 år

Sikkerheden er undersøgt hos 592 børn (294 børn i alderen 5-10 år, som tidligere var immuniserede med mindst 1 dosis Prevenar, og hos 298 børn i alderen 10-17 år, som ikke tidligere var blevet vaccineret med en pneumokokvaccine).

De hyppigste bivirkninger hos børn i alderen 6-17 år:

Nervesystemet:

Almindelig: Hovedpine.

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Nedsat appetit.

Ikke almindelig: Opkastning, diarré.

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Udslæt, urticaria eller urticaria-lignende udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Irritabilitet, erytem på vaccinationsstedet, induration/hævelse eller smerte/ømhed på vaccinationsstedet (herunder nedsat bevægelighed), døsighed, dårlig søvnkvalitet.

Almindelig: Pyreksi.

Andre bivirkninger, som tidligere er set hos børn i alderen 6 uger til 5 år, kan være relevante for denne aldersgruppe også, men blev ikke set i dette studie, hvilket kan skyldes det begrænsede antal børn i studiet.

Yderligere information om særlige populationer

Børn og unge med seglcelleanæmi eller hiv-infektion eller som har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation har en tilsvarende bivirkningshyppighed med undtagelse af hovedpine, opkastning, diarré, pyreksi, træthed, artralgi og myalgi, som var meget almindelige.

Voksne fra 18 år samt ældre personer

Sikkerheden blev vurderet i 7 kliniske studier med deltagelse af 91.593 voksne i alderen 18-101 år. Prevenar 13 blev administreret til 48.806 voksne, 2.616 (5,4 %) i alderen 50-64 år og 45.291 (92,8 %) over 65 år. Et af de 7 studier inkluderede en gruppe voksne i alderen 18-49 år (n = 899), der fik Prevenar 13, og som ikke tidligere var blevet vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. Af dem, som fik Prevenar 13, var 1.916 blevet vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 3 år før studie vaccinationen, og 46.890 var ikke tidligere vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Der sås en tendens til lavere forekomst af bivirkninger med højere alder: Voksne > 65 år (uanset tidligere pneumokokvaccinationsstatus) indberettede færre bivirkninger end yngre voksne, hvor bivirkninger generelt forekom hyppigst hos de yngste voksne i alderen 18-29 år.

Samlet set var frekvenskategorierne ens i alle aldersgrupper, med undtagelse af opkastning, som var meget almindelig ($\geq 1/10$) hos voksne i alderen 18-49 år og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) i alle andre aldersgrupper, og pyreksi, som var meget almindelig hos voksne i alderen 18-29 og almindelig i alle andre aldersgrupper. Svær smerte/ømhed på vaccinationsstedet og svær begrænsning i armens bevægelighed var meget almindelig hos voksne i alderen 18-39 år og almindelig i alle andre aldersgrupper.

Bivirkninger fra kliniske studier

Lokale reaktioner og systemiske bivirkninger blev registreret dagligt i 14 dage efter hver vaccination i 6 kliniske studier og i 7 dage i det sidste studie. Nedenstående frekvenser er baseret på bivirkninger, der blev vurderet i kliniske studier med Prevenar 13 til voksne.

Metabolisme og ernæring:

Meget almindelig: Nedsat appetit.

Nervesystemet:

Meget almindelig: Hovedpine.

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Diaré, opkastning (hos voksne i alderen 18-49 år).

Almindelig: Opkastning (hos voksne i alderen 50 år og derover).

Ikke almindelig: Kvalme.

Immunsystemet:

Ikke almindelig: Overfølsomhedsreaktioner herunder ansigtsødem, dyspnø og bronkospasmer.

Hud og subkutane væv:

Meget almindelig: Udslæt.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Kulderystelser, træthed, erytem på vaccinationsstedet, induration/hævelser på vaccinationsstedet, smerter/ømhed på vaccinationsstedet (svær smerte/ømhed på vaccinationsstedet meget almindelig hos voksne i alderen 18-39 år), begrænsning i armens bevægelighed (svær begrænsning i armens bevægelighed meget almindelig hos voksne i alderen 18-39 år).
Almindelig: Pyreksi (meget almindelig hos voksne i alderen 18-29 år).
Ikke almindelig: Lymfadenopati i området omkring vaccinationsstedet.

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Meget almindelig: Artralgi, myalgi.

Samlet set sås ingen signifikante forskelle i frekvensen af bivirkninger, når Prevenar 13 blev givet til voksne, der tidligere var blevet vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine.

Yderligere information om særlige populationer

Voksne med hiv-infektion har en tilsvarende bivirkningshyppighed med undtagelse af pyreksi og opkastning, som var meget almindelige, og kvalme, som var almindelig.

Voksne, der har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation, har en tilsvarende bivirkningshyppighed med undtagelse af pyreksi og opkastning, som var meget almindelige.

Der observeredes en højere frekvens af nogle af de indberettede systemiske reaktioner, når Prevenar 13 blev administreret samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV) sammenlignet med TIV givet alene (hovedpine, kulderystelser, udslæt, nedsat appetit, artralgi og myalgi) eller Prevenar 13 givet alene (hovedpine, træthed, udslæt, nedsat appetit og artralgi).

Bivirkninger indberettet efter markedsføring af Prevenar13

Nedenstående anses for at være bivirkninger ved Prevenar 13. Da disse reaktioner er baseret på spontane indberetninger, kan hyppigheden ikke bestemmes og betragtes derfor som ikke kendt.

Blod og lymfesystem:

Lymfadenopati (lokaliseret til området omkring vaccinationsstedet).

Immunsystemet:

Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, herunder shock; angioødem.

Hud og subkutane væv:

Erythema multiforme.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Urticaria på vaccinationsstedet, dermatitis på vaccinationsstedet, pruritus på vaccinationsstedet, flushing.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.](#)

4.9 Overdosering

Overdosering med Prevenar 13 er ikke sandsynlig, da vaccinen leveres i et enkeltdosis-hætteglas. Der har dog hos spædbørn og børn været indberetninger om overdosering med Prevenar 13 defineret som efterfølgende doser, der blev administreret tættere på den tidligere dosis end anbefalet. Generelt er de uønskede hændelser, som blev indberettet ved overdosering, i overensstemmelse med de hændelser, som blev indberettet med doser givet i de anbefalede pædiatriske tidsplaner for Prevenar 13.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, pneumokokvacciner; ATC-kode: J07AL02

Prevenar 13 indeholder de 7 pneumokok kapsulære polysaccharider, som er indeholdt i Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), plus 6 yderligere polysaccharider (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) som alle er konjugeret til CRM₁₉₇ bærerprotein.

Sygdomsbyrde

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Baseret på overvågning af serotyper i Europa, som blev udført, før Prevenar blev introduceret, estimeres det, at Prevenar 13 dækker 73-100 % (afhængigt af land) af de serotyper, som forårsager invasiv pneumokoksygdom (Invasive Pneumococcal Disease (IPD)) hos børn under 5 år. I denne aldersgruppe udgør serotyperne 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A 15,6 % til 59,7 % af invasive sygdomme, afhængigt af land, den undersøgte tidsperiode, og anvendelsen af Prevenar.

Akut otitis media (Acute otitis media (AOM)) er en almindelig børnesygdom med forskellige ætiologier. Bakterier kan være ansvarlige for 60-70 % af kliniske tilfælde af AOM. *S. pneumoniae* er en af de mest almindelige årsager til bakteriel AOM på verdensplan.

Det estimeres, at Prevenar 13 dækker over 90 % af de serotyper, som forårsager antimikrobiel-resistent IPD.

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Forekomsten af pneumokoksygdom hos børn og teenagere i alderen 5-17 år er lav, men der er en øget risiko for morbiditet og mortalitet ved underliggende komorbiditet.

Voksne fra 18 år samt ældre personer

Pneumoni er den hyppigste kliniske manifestation af pneumokoksygdom hos voksne.

Den rapporterede hyppighed af samfundserhvervet pneumoni (community-acquired pneumonia (CAP)) og IPD i Europa varierer fra land til land, øges fra 50 års-alderen og er højest hos personer i alderen ≥ 65 år. *S. pneumoniae* er den hyppigste årsag til CAP, og den anslås at være ansvarlig for ca. 30 % af alle de indlæggelseskrævende tilfælde af CAP hos voksne i industrilandene.

Bakteriæmisk pneumoni (ca. 80 % af IPD-tilfælde hos voksne), bakteriæmi uden fokus og meningitis er de hyppigste manifestationer af IPD hos voksne. Baseret på overvågningsdata efter markedsføring af Prevenar, men før Prevenar 13 blev inkluderet i børnevaccinationsprogrammet, kan pneumokokserotyperne i Prevenar 13 være ansvarlige for mindst 50-76 % af tilfældene af IPD hos voksne (afhængigt af land).

Risikoen for CAP og IPD hos voksne øges desuden med underliggende kroniske sygdomstilstande, særligt ved anatomisk eller funktionel aspleni, diabetes mellitus, astma, kronisk kardiovaskulær eller

pulmonal sygdom, nyre- eller leversygdom, og risikoen er højest hos immunsupprimerede personer, f.eks. personer med maligne hæmatologiske sygdomme eller hiv-infektion.

Kliniske immunogenicitetsstudier med Prevenar 13 hos spædbørn, børn og teenagere

Den beskyttende virkning af Prevenar 13 mod IPD er ikke blevet undersøgt. Som anbefalet af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) er vurderingen af den potentielle virkning mod IPD hos spædbørn og børn baseret på en sammenligning af immunrespons over for de syv fælles serotyper, som Prevenar 13 og Prevenar har til fælles, for hvilke en beskyttende virkning er blevet påvist (for Prevenar (7-valent) virkning hos spædbørn og børn, se nedenfor). Immunresponsen over for de 6 yderligere serotyper blev også målt.

Undersøgelse af Prevenar 13 med konserveringsmidlet 2-phenoxyethanol (2-PE):

Sikkerheden og immunogeniciteten af Prevenar 13, der indeholder konserveringsmidlet 2-PE (i flerdosisbeholder), der blev givet til raske spædbørn på 8, 12 og 16 uger, blev sammenlignet med samme af Prevenar 13 uden tilsat konserveringsmiddel (250 spædbørn pr. gruppe).

Pneumokok-immunresponsen blev sammenlignet vha. non-inferioritetskriterier, herunder procentdelen af forsøgspersoner med serum-anti-polysaccharid serotypespecifik IgG-koncentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ samt sammenligning af IgG GMC'er en måned efter serierne med spædbørn. Derudover blev OPA GMT'er sammenlignet mellem forsøgspersoner, der fik Prevenar 13 med eller uden 2-PE.

Der blev påvist non-inferioritet for andelen af forsøgspersoner, der fik en IgG-koncentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ for alle 13 serotyper (den nedre grænse af 97,5 % konfidensintervallet (CI) for forskellen i procent af respondenter ved $0,35 \mu\text{g/ml}$ mellem grupperne var $>-10 \%$). Derudover opfyldte alle 13 serotyper det prædefinerede non-inferioritetskriterium for IgG GMC'er (den nedre grænse af 97,5 % CI af GMC-ratio [GMR] var større end 0,5).

Tilsvarende var OPA GMT'er ens i begge grupper undtagen for serotype 3, som var lavere, og serotype 18C som var højere i den gruppe, der fik Prevenar 13 med 2-PE.

Undersøgelser af Prevenar 13 uden konserveringsmidlet 2-PE:

Immunrespons hos spædbørn efter en primær serie med tre doser

Der er udført kliniske studier i flere europæiske lande og i USA med anvendelse af en række vaccinationsplaner, herunder to randomiserede non-inferioritetsstudier (i Tyskland en 2, 3 og 4 måneders primærserie (studie 006) og i USA en 2, 4 og 6 måneders primær serie (studie 004)). I disse to studier blev pneumokok-immunresponsen sammenlignet ved hjælp af en række non-inferioritetskriterier, herunder procentdelen af forsøgspersoner med serum-anti-polysaccharid serotypespecifik-IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ en måned efter de primære serier, samt sammenligning af IgG geometriske gennemsnitskoncentrationer (ELISA GMC'er). Derudover blev funktionelle antistoftitre (OPA) sammenlignet mellem forsøgspersoner, der fik Prevenar 13 og Prevenar. For de seks yderligere serotyper blev disse værdier sammenlignet med det laveste respons blandt alle de syv fælles serotyper hos Prevenar-behandlede forsøgspersoner.

Sammenligningerne af non-inferioritet immunresponsen for studie 006, baseret på andelen af spædbørn som opnåede anti-polysaccharid IgG-koncentrationer $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, ses i tabel 1. Resultaterne for studie 004 var de sammenlignelige. Prevenar 13s non-inferioritet blev påvist for de 7 fælles serotyper (den nedre grænse af 95 % CI for forskellen i procent af respondere ved $0,35 \mu\text{g/ml}$ mellem grupperne var $>-10 \%$). Undtagelsen er serotype 6B i studie 006 og serotype 6B og 9V i studie 004, hvor non-inferioritet med en lille margin ikke blev opnået. Alle syv almindelige serotyper opfyldte de foruddefinerede kriterier for non-inferioritet for IgG ELISA GMC'er. Prevenar 13 fremkaldte sammenlignelige, om end lidt lavere, antistofniveauer end Prevenar for de 7 almindelige serotyper. Den kliniske relevans af disse forskelle kendes ikke.

Non-inferioritet blev opnået for de 6 yderligere serotyper baseret på andelen af børn, som opnåede antistofkoncentrationer $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ og sammenligning af IgG ELISA GMC'er i studie 006 og blev opnået for 5 ud af 6 serotyper med undtagelse af serotype 3 i studie 004. For serotype 3 var procentdelen af personer, der fik Prevenar 13, med serum IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 98,2 % (studie 006) og 63,5 % (studie 004).

Tabel 1: Sammenligning af andelen af personer, som opnåede en pneumokok anti-polysaccharid IgG koncentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ efter dosis 3 i spædbarnsvaccinationsserien – studie 006			
Serotyper	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valent Prevenar % (N=277-279)	Forskel (95 % CI)
7-valent Prevenar serotyper			
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)
Yderligere serotyper i 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)

* Serotypen i Prevenar med den laveste procentmæssige responsrate var 6B i studie 006 (87,1 %)

Prevenar 13 fremkaldte funktionelle antistoffer over for alle 13 vaccineserotyper i studie 004 og 006. For de 7 almindelige serotyper var der ingen forskel mellem grupperne på andelen af forsøgspersoner med OPA titre $\geq 1:8$. De syv fælles serotyper opnåede alle i studie 006 og 004, at henholdsvis $> 96 \%$ og $> 90 \%$ af personerne, der fik Prevenar 13, havde en OPA titre $\geq 1:8$ en måned efter den primære serie.

For hver af de 6 yderligere serotyper fremkaldte Prevenar 13 OPA titre $\geq 1:8$ i 91,4 % til 100 % af de vaccinerede en måned efter den primære serie i studie 004/006. De geometriske gennemsnitstitre for funktionelle antistoffer (OPA) for serotype 1, 3 og 5 var lavere end titrene for hver af de andre yderligere serotyper. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til den beskyttende virkning kendes ikke.

Immunrespons hos spædbørn efter en primær serie med to doser

Immunogenicitet hos spædbørn efter to doser er blevet dokumenteret i fire studier. Andelen af spædbørn, som opnåede en pneumokok anti-kapsulær polysaccharid IgG-koncentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ en måned efter den anden dosis, varierede fra 79,6 % til 98,5 % for 11 af de 13 serotyper i vaccinen. Færre spædbørn opnåede denne tærskelværdi af antistofkoncentrationen for serotype 6B (27,9 % til 57,3 %) og 23F (55,8 % til 68,1 %) i alle studier, som anvendte et 2, 4 måneders program, sammenlignet med 58,4 % for serotype 6B og 68,6 % for 23F i det studie, som anvendte et 3, 5 måneders program. Efter booster-dosen sås for alle vaccine-serotyper, herunder 6B og 23F, et immunrespons foreneligt med tilstrækkelig priming med en primær serie på to doser. I et studie i Storbritannien var det funktionelle antistofrespons (OPA) sammenligneligt for alle serotyper, herunder 6B og 23F, i behandlingsgrupperne med Prevenar og Prevenar 13 efter de primære serier ved 2- og 4-måneders alderen, og efter booster-dosen ved 12-måneders alderen. For personer, som fik Prevenar 13, var andelen af respondenter med OPA titre $\geq 1:8$ mindst 87 % efter spædbarnsvaccinationsserien og mindst 93 % efter booster-dosen. De geometriske gennemsnitstitre for OPA for serotyperne 1, 3 og 5 var lavere end titrene for hver af de andre yderligere serotyper. Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke.

Booster-respons hos spædbørn efter primære serier med to og tre doser

Efter booster-dosen steg antistofkoncentrationerne fra præ-booster niveau for alle 13 serotyper. Antistofkoncentrationer efter boosteren var højere for de 12 serotyper end de koncentrationer, som blev opnået efter den primære spædbørnsserie. Disse observationer er forenelige med tilstrækkelig priming (induktion af immunologisk hukommelse). Immunresponsen for serotype 3 efter booster-dosen var ikke øget over de niveauer, som sås efter børnevaccinationsserierne. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til induktion af den immunologiske hukommelse over for serotype 3 kendes ikke.

Antistofrespons over for booster-doser efter primære spædbørnsserier med to eller tre doser, var sammenlignelige for alle 13 serotyper i vaccinen.

For børn i alderen fra 7 måneder til 5 år, resulterede alderssvarende catch-up-immuniseringsplaner (som beskrevet i pkt. 4.2) i niveauer af anti-kapsulær polysaccharid IgG-antistofrespons over for hver af de 13 serotyper, der som minimum var sammenlignelige med dem fra en primær spædbørnsserie med 3 doser.

Antistofpersistens og immunologisk hukommelse er undersøgt i et studie hos raske børn, som fik 1 enkelt dosis Prevenar 13 mindst 2 år efter at de tidligere var blevet vaccineret med enten 4 doser Prevenar, en 3-dosis børneserie Prevenar efterfulgt af Prevenar 13 ved 12-måneders alderen eller 4 doser Prevenar 13.

En enkelt dosis Prevenar 13 givet til børn på omkring 3,4 år, uanset om de var vaccineret med Prevenar eller Prevenar 13, fremkaldte kraftigt antistofrespons for både de syv fælles serotyper og de seks yderligere serotyper i Prevenar 13.

Siden markedsføringen af 7-valent Prevenar i 2000 har overvågningsdata for pneumokok-sygdomme ikke vist, at immuniteten, som blev fremkaldt af Prevenar i spædbarnsalderen, aftager med tiden.

Præmature spædbørn

Sikkerheden og immunogeniciteten overfor Prevenar 13 indgivet i 2-, 3-, 4- og 12-måneders alderen blev vurderet hos ca. 100 for tidligt fødte spædbørn (estimeret gestationsalder [EGA] var i gennemsnit 31 uger, interval 26-36 uger) og sammenlignet med ca. 100 spædbørn født til terminen (gennemsnitlig EGA 39 uger, interval 37-42 uger).

Immunreaktionen hos for tidligt fødte spædbørn og spædbørn født til terminen blev sammenlignet ved brug af den andel af forsøgspersoner, som opnåede en polysaccharid-pneumokok-IgG-bindende antistofkoncentration på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned efter spædbørnsserien. Den metode, som blev anvendt til sammenligning af immunogeniciteten mellem Prevenar 13 og Prevenar, var baseret på WHO's retningslinjer.

Mere end 85 % opnåede en polysaccharid-pneumokok-IgG-bindende antistofkoncentration på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned efter spædbørnsserien, med undtagelse af serotype 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) og 6B (72,7 %) i den præmature gruppe. For disse 3 serotyper var der blandt de præmature spædbørn en signifikant lavere andel af børn med respons end blandt spædbørnene født til terminen. Cirka en måned efter booster-dosen var andelen af børn, som opnåede denne grænseværdi for antistofkoncentration, > 97 % i begge grupper, med undtagelse af serotype 3 (71 % hos præmature spædbørn og 79 % hos spædbørn født til terminen). Det vides ikke, om præmature børn udvikler immunologisk hukommelse overfor alle serotyperne. Generelt var GMC for serotypespecifik IgG lavere hos præmature spædbørn end hos spædbørn født til terminen.

Efter spædbørnsserien var OPA-GMT den samme hos præmature spædbørn som hos spædbørn født til terminen, bortset fra serotype 5, som var lavere hos præmature spædbørn. OPA-GMT efter booster-dosen var i forhold til OPA-GMT efter spædbørneserien på samme niveau eller lavere for 4 serotyper

(4, 14, 18C og 19F) og var statistisk set signifikant højere for 6 ud af 13 serotyper (1, 3, 5, 7F, 9V og 19A) blandt præmature spædbørn sammenlignet med 10 ud af 13 serotyper (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A og 23F) blandt spædbørnene født til terminen.

Børn i alderen 12-59 måneder, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent)

Efter administration af 1 enkelt dosis Prevenar 13 til børn (12-59 måneder), som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent) (enten 2- eller 3-dosis primær serie plus booster), var andelen, der opnåede IgG-niveauer $\geq 0,35$ mikrogram/ml og OPA-titre $\geq 1:8$, mindst 90 %. Tre serotyper (serotype 1, 5 og 6A) af de seks yderligere serotyper udviste imidlertid lavere IgG-GMC og OPA-GMT sammenlignet med børn, som havde fået mindst en tidligere vaccination med Prevenar 13. Den kliniske betydning af lavere GMC og GMT kendes ikke.

Uvaccinerede børn (12-23 måneder)

Studier med Prevenar (7-valent) hos uvaccinerede børn (12-23 mdr.) viste, at 2 doser er nødvendigt for at opnå serum-IgG-koncentrationer for 6B og 23F, der er sammenlignelige med de serumkoncentrationer, der opnås med en 3-dosis børneserie.

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Prevenar 13 fremkaldte antistofrespons for alle 13 serotyper i et open-labelstudie med 592 raske børn og teenagere, herunder hos dem med astma (17,4 %), som kan være præ-disponerede for pneumokokinfektion. Der blev givet en enkelt dosis Prevenar 13 til børn i alderen 5-10 år, som tidligere var vaccineret med mindst en dosis Prevenar samt til børn og teenagere i alderen 10-17 år, som ikke tidligere havde fået en pneumokokvaccine.

I begge aldersgrupper, både 5-10-års-alderen og 10-17-års-alderen, var antistofresponsen for Prevenar 13 non-inferiør i forhold til Prevenar for de 7 fælles serotyper og i forhold til Prevenar 13 for de 6 yderligere serotyper sammenlignet med antistofresponsen efter 4 doser hos børn vaccineret i alderen 2-, 4-, 6- og 12-15 måneder målt på serum IgG.

Hos børn og teenagere i alderen 10-17 år var OPA-GMT 1 måned efter vaccination non-inferiør i forhold til OPA-GMT i aldersgruppen 5-10 år for 12 af de 13 serotyper (undtaget serotype 3).

Immunrespons efter subkutan administration

Subkutan administration af Prevenar 13 blev vurderet i et ikke-komperativt studie med 185 raske japanske spædbørn og børn, som fik 4 doser, da de var 2, 4, 6 og 12-15 måneder gamle. Studiet viste, at sikkerhed og immunogenicitet generelt var sammenlignelige med observationer fundet i studier med intramuskulær administration.

Effektivitet af Prevenar 13

Invasiv pneumokoksygdom

Data publiceret af Public Health i England viste, at 4 år efter Prevenar blev introduceret som en primær spædbørnsserie med 2 doser samt booster-dosis i barnets andet leveår og med 94 % vaccinationstilslutning, var der i England og Wales en reduktion på 98 % (95 % CI 95; 99) i sygdom forårsaget af de 7 vaccineserotyper. 4 år efter skiftet til Prevenar 13, varierede den yderligere reduktion i hyppigheden af IPD forårsaget af de 7 serotyper i Prevenar fra 76 % hos børn under 2 år til 91 % hos børn i alderen 5-14 år.

De serotype-specifikke reduktioner for hver af de 5 yderligere serotyper i Prevenar 13 (der blev ikke observeret nogen tilfælde af serotype 5 IPD) vises efter aldersgruppe i tabel 2. De varierede fra 68 % (serotype 3) til 100 % (serotype 6A) for børn under 5 år. Der blev også observeret signifikante reduktioner i hyppigheden hos ældre aldersgrupper, som ikke var blevet vaccineret med Prevenar 13 (indirekte virkning).

Tabel 2: Antal serotype-specifikke tilfælde og reduktioner i hyppigheden af IPD i 2013/14 sammenlignet med 2008/09-2009/10 (2008/10) efter alder i England og Wales									
	<5 år			5 - 64 år			≥65 år		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% reduktion i hyppighed (95 % CI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% reduktion i hyppighed (95 % CI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% reduktion i hyppighed (95 % CI*)
Yderligere serotyper, som Prevenar 13 beskytter imod									
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 %)**
[§] Korrigeret for andelen af serotypebestemte prøver, manglende alder, niveau sammenlignet med 2009/10 og for udviklingen i total invasiv pneumokoksygdom frem til 2009/10 (hvorefter der ikke blev anvendt tendenskorrigering). * 95 % CI opskaleret fra et Poisson-interval baseret på en 2,1 overspredning ud fra modellering af alle præ-Prevenar IPD-data 2000-06. ** p<0,005 for at dække 6A hvor p=0,002									

Otitis media (OM)

I et publiceret studie fra Israel, med anvendelse af en primær spædbørnsserie med 2 doser plus en booster-dosis i barnets andet leveår, blev indvirkningen af Prevenar 13 på OM dokumenteret i et populationsbaseret aktivt overvågningssystem med dyrkning af mellemørevæske, suget ud ved myringopunktur, hos israelske børn under 2 år med OM.

Efter introduktionen af Prevenar og senere Prevenar 13 var der en nedgang i hyppigheden fra 2,1 til 0,1 tilfælde per 1.000 børn (95 %) for Prevenar-serotyperne plus serotype 6A og en nedgang i hyppigheden fra 0,9 til 0,1 tilfælde per 1.000 børn (89 %) for de øvrige serotyper 1, 3, 5, 7F og 19A i Prevenar 13. Den samlede årlige hyppighed af pneumokok-OM faldt fra 9,6 til 2,1 tilfælde pr. 1.000 børn (78 %) mellem juli 2004 (før Prevenar blev introduceret) og juni 2013 (efter Prevenar 13 var introduceret).

Pneumoni

I et multicenter-observationsstudie i Frankrig, hvor perioderne før og efter skift fra Prevenar til Prevenar 13 blev sammenlignet, var der en reduktion på 16 % (2.060 til 1.725 tilfælde) i det samlede antal tilfælde af samfundserhvervet pneumoni (CAP) registreret på skadestuer hos børn i alderen fra 1 måned til 15 år. Reduktionerne var på 53 % (167 til 79 tilfælde) (p<0,001) for CAP-tilfælde med pleural effusion og 63 % (64 til 24 tilfælde) (p<0,001) for mikrobiologisk bekræftede tilfælde af pneumokok-CAP. I det andet år efter introduktion af Prevenar 13 var det samlede antal CAP-tilfælde forårsaget af de 6 yderligere vaccineserotyper i Prevenar 13 reduceret fra 27 til 7 isolater (74 %).

Reduktionen af pneumoni af alle årsager var mest udtalt i den yngre vaccinationsaldersgruppe med en nedgang på henholdsvis 31,8 % (757 til 516 tilfælde) og 16,6 % (833 til 695 tilfælde) i aldersgruppen < 2 år og 2 - 5 år. Hyppigheden hos ældre og overvejende ikke vaccinerede børn (> 5 år) ændrede sig ikke i løbet af studiet.

I et igangværende overvågningssystem (2004 - 2013) for at dokumentere indflydelsen af Prevenar og senere Prevenar 13 på CAP hos børn under 5 år i det sydlige Israel med anvendelse af en primær serie med 2 doser og en booster-dosis i det andet leveår var der en reduktion på 68 % (95 % CI 73; 61) i ambulante patientbesøg og på 32 % (95 % CI 39; 22) i indlæggelser på grund af alveolær CAP efter introduktionen af Prevenar 13 sammenlignet med perioden inden Prevenar blev introduceret.

Effekt på nasofaryngeal kolonisering

Et overvågningsstudie i Frankrig omfattende børn med akut otitis media evaluerede ændringer i den nasofaryngeale pneumokok-serotype-forekomst efter indførelse af Prevenar (7-valent) og senere Prevenar 13. Prevenar 13 reducerede signifikant hyppigheden af nasofaryngeal-bærere af de 6 yderligere serotyper (og serotype 6C) kombineret og af serotyperne 6C, 7F og 19A individuelt, når der sammenlignes med Prevenar. En reduktion i antal bærere sås også for serotype 3 (2,5 % vs 1,1 %; $p = 0,1$). Der observeredes ingen bærere af serotyperne 1 og 5.

Effekten af pneumokok-konjugat-vaccination på nasofaryngeal bærertilstand blev undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet studie i Israel, i hvilket børn fik enten Prevenar 13 eller Prevenar (7-valent) i 2-, 4-, 6- og 12-måneders alderen. Prevenar 13 reducerede signifikant nylig identificeret nasofaryngeal forekomst af de 6 yderligere serotyper (og serotype 6C) kombineret samt af serotype 1, 6A, 6C, 7F og 19A individuelt ved sammenligning med Prevenar. Der sås ingen reduktion i serotype 3, og for serotype 5's vedkommende var kolonisering for sjældent til at eventuel indflydelse kunne vurderes. For 6 af de resterende 7 fælles serotyper observeredes samme hyppighed af nasofaryngeal bærertilstand i de 2 vaccine-grupper; for serotype 19F observeredes en signifikant reduktion.

Dette studie dokumenterede en reduktion af *S. pneumoniae* 19A, 19F og 6A, som ikke var følsomme overfor forskellige antibiotika. Reduktionen var mellem 34% til 62% afhængig af serotype og antibiotika.

Beskyttende effekt af Prevenar (7-valent vaccine) hos spædbørn og børn

Virkingen af 7-valent Prevenar blev evalueret i to større studier – Northern California Kaiser Permanente (NCKP)- studiet, og det finske Otitis Media studie (FinOM). Begge studier var randomiserede, dobbelt-blindede, aktivt kontrollerede studier, hvor spædbørn blev randomiseret til at få enten Prevenar eller kontrolvaccine (NCKP, meningokok serogruppe C CRM-konjugat [MnCC]-vaccine; FinOM, hepatitis B-vaccine) i en serie med fire doser i 2-, 4-, 6- og 12-15-måneders alderen. Resultater om den beskyttende effekt fra disse studier (for invasiv pneumokoksygdom, pneumoni og akut otitis media) præsenteres nedenunder (tabel 3).

Tabel 3: Sammenfatning af effekten af 7-valent Prevenar¹			
Test	N	VE²	95 % CI
NCKP: Vaccineserotype IPD ³	30.258	97 %	85; 100
NCKP: Klinisk pneumoni med abnorm thorax røntgen	23.746	35 %	4; 56
NCKP: Akut otitis media (AOM) ⁴	23.746		
Totalt antal episoder		7 %	4; 10
Tilbagevendende AOM (3 episoder i løbet af 6 måneder, eller 4 episoder i løbet af et år)		9 %	3; 15
Tilbagevendende AOM (5 episoder i løbet af 6 måneder, eller 6 episoder i løbet af 1 år)		23 %	7; 36
Drænlæggelse		20,3 %	2; 35
FinOM: AOM	1.662		
Totalt antal episoder		6 %	-4; 16
Alle pneumokok AOM		34 %	21; 45
Vaccineserotype AOM		57 %	44; 67
s effekt ¹ Per protokol			
² Vaccinens effekt			
³ Oktober 1995 til 20. april 1999			
⁴ Oktober 1995 til 30. april 1998			

Effektivitet af 7-valent Prevenar

Effektiviteten (både direkte og indirekte virkning) af 7-valent Prevenar mod pneumokoksygdom er blevet evalueret i både immuniseringsprogrammer med primære spædbørnsserier med 3 og 2 doser, hver med booster-doser (tabel 4). Som følge af den udbredte anvendelse af Prevenar, er hyppigheden af IPD konstant blevet betydeligt reduceret.

Når screeningsmetoden anvendes, var serotype-specifikke estimater for effektiviteten af 2 doser under 1-års alderen i Storbritannien 66 % (-29, 91 %) og 100 % (25, 100 %) for henholdsvis serotype 6B and 23F.

Tabel 4. Sammenfatning af effektiviteten af 7-valent Prevenar mod invasiv pneumokoksygdom			
Land (Markedsføringsår)	Anbefalet plan	Sygdomsreduktion i %	95 % CI
UK (England og Wales) ¹ (2006)	2, 4 og 13 måneder	<u>Vaccineserotyper:</u> To doser før 1-års alderen: 85 %	49; 95 %
USA (2000)	2, 4, 6, 12 og 15 måneder	Vaccineserotyper: 98 % Alle serotyper: 77 %	97; 99 % 73; 79 %
Børn < 5 ²			
Personer ≥ 65 ³		Vaccineserotyper: 76 % Alle serotyper: 38 %	NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4 og 12 måneder	Alle serotyper: 73 % <u>Vaccineserotyper:</u> Spædbørnsserie med 2 doser: 99 % Gennemført plan: 100 %	NA 92; 100 % 82; 100 %
¹ Børn < 2 år. Beregnet effektivitet af vaccinen pr. juni 2008 (Broome-metoden).			
² 2005 data.			
³ 2004 data.			
⁴ Børn < 5 år. Januar 2005 til december 2007. Fuldstændig effektivitet for rutine 2+1 planen endnu ikke tilgængelig.			

Akut otitis media

Effektiviteten af Prevenar i en 3+1 plan er også blevet observeret for akut otitis media og pneumoni siden vaccinen blev introduceret i et nationalt immuniseringsprogram. I en retrospektiv evaluering af en stor amerikansk forsikringsdatabase, blev konsultationer for AOM reduceret med 42,7 %, og medicinsk behandling for AOM med 41,9 %, hos børn under 2-års alderen, sammenlignet med en *basisline* fra før markedsføringstilladelse (2004 versus 1997-99). I en sammenlignelig analyse, blev

indlæggelser og ambulante besøg for pneumoni af alle årsager reduceret med hhv. 52,4 % og 41,1 %. For de hændelser, som blev specifikt identificeret som pneumokokpneumoni, var de observerede reduktioner i indlæggelser og ambulatoriebesøg hhv. 57,6 % og 46,9 % hos børn under 2-års alderen, sammenlignet med en basislinje fra før markedsføringstilladelse (2004 versus 1997-99). Mens et direkte årsag-virkningsforhold ikke kan udledes fra observationsanalyser af denne type, tyder disse fund på, at Prevenar spiller en vigtig rolle ved at reducere byrden af slimhindesygdomme (AOM og pneumoni) hos målpopulationen.

Studie af effekten hos voksne på 65 år og derover

Effekten mod vaccintype (VT) pneumokok-CAP og IPD blev vurderet i et omfattende randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie (CAPiTA - Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults) i Holland. 84.496 forsøgspersoner i alderen 65 år og derover fik en enkelt vaccination med enten Prevenar 13 eller placebo efter randomisering 1:1.

CAPiTA-studiet inkluderede frivillige forsøgspersoner ≥ 65 år, hvis demografiske og sundhedsmæssige karakteristik kan adskille sig fra dem, der ønsker vaccination.

Der blev konstateret en første episode af indlæggelseskrævende pneumoni bekræftet med thoraxrøntgen hos ca. 2 % i denne population (n=1.814 forsøgspersoner), hvoraf 329 tilfælde var bekræftet pneumokok-CAP, og 182 tilfælde var VT-pneumokok-CAP i per protokol-populationen og den modificerede intent-to-treat-population (mITT).

Effekt blev påvist for de primære og sekundære endepunkter i per protokol-populationen (tabel 5).

Tabel 5: Vaccineeffekt (VE) for de primære og sekundære endepunkter i CAPiTA-studiet (pr. protokol-population)					
Effektendepunkter	Tilfælde			VE (%) (95,2 % CI)	p-værdi
	I alt	Prevenar 13-gruppen	Placebogruppen		
<i>Primært endepunkt</i>					
Første episode af bekræftet VT-pneumokok-CAP	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Sekundære endepunkter</i>					
Første episode af bekræftet NB/NI¹ vaccintype-pneumokok-CAP	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Første episode af VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – ikke-bakteriæmisk/ikke-invasiv ² VT-IPD – vaccintype-invasiv pneumokoksygdom					

Den beskyttende virkning mod en første episode af VT-pneumokok-CAP, ikke-bakteriæmisk/ikke-invasiv VT-pneumokok-CAP og VT-IPD blev bevaret gennem hele studiet, der varede 4 år.

Studiet var ikke designet til at påvise-effekten i undergrupper, og antallet af forsøgspersoner ≥ 85 år var ikke tilstrækkeligt til at påvise effekt i denne aldersgruppe.

Der blev anvendt en *post hoc*-analyse til at estimere efterfølgende folkesundhedsresultater mod klinisk CAP (som defineret i CAPiTA-studiet og baseret på kliniske fund uanset radiologisk infiltrat eller ætiologisk bekræftelse): vaccineeffekt (VE), incidensratereduktion (IRR) og nødvendigt antal vaccinemodtagere (NNV) (tabel 6).

IRR, som også kaldes vaccineforebyggelig sygdomsincidens, er antallet af tilfælde af vaccineforebyggelig sygdom pr. 100.000 personår med observation.

I tabel 6 er NNV et udtryk for antallet af personer, der skal vaccineres for at forebygge ét klinisk CAP-tilfælde.

Tabel 6: Vaccineeffekt (VE) mod klinisk CAP*							
	Episoder		Vaccineeffekt¹ % (95 % CI) (1-sidet p-værdi)	Incidens pr. 100.000 personår med observation (PYO)		Incidensrat ereduktion² (95 % CI)	Nødvendig t antal vaccinemo dtagere³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse af alle episoder	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analyse af første episode	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Patienter med mindst 2 af følgende: Hoste; purulent sputum, temperatur > 38 °C eller < 36,1°C; pneumoni (auskultationsfund); leukocytose; C-reaktivt protein > 3 gange den øvre normalgrænse; hypoksæmi med et partielt ilttryk < 60 mm Hg ved indånding af rumluft.

¹ Der blev anvendt en Poisson-regressionsmodel med stokastiske effekter til beregning af VE.

² Pr. 100.000 personår med observation. IRR er beregnet som incidensen i placebogruppen minus incidensen i vaccinegruppen og var matematisk ækvivalent med VE × incidensen i placebogruppen.

³ Baseret på en beskyttelsesvarighed på 5 år. NNV er ikke en rate men i stedet et udtryk for antallet af forebyggede tilfælde for et givet antal vaccinerede personer. NNV inkorporerer også forsøgslængden eller beskyttelsesvarigheden og er beregnet som 1 divideret med produktet af IRR og beskyttelsesvarighed (eller forsøgslængde) (=1/(IRR × varighed).

Immunogenicitetsstudier hos voksne fra 18 år samt ældre personer

Hos voksne er der ikke defineret en antistofgrænseværdi for polysaccharid pneumokok serotypespecifik IgG-bindende antistofkoncentration forbundet med beskyttelse. I alle pivotale kliniske forsøg blev der anvendt en serotypespecifik opsonofagocytoseanalyse (OPA) som surrogat til at vurdere en mulig effekt mod invasiv pneumokoksygdom og pneumoni. OPA-GMT (geometric mean titers), der blev målt 1 måned efter hver vaccination, blev beregnet. OPA-titre udtrykkes som den reciprokke værdi af den højeste serumfortynding, der reducerer overlevelsen af pneumokokkerne med mindst 50 %.

Pivotale forsøg af Prevenar 13 blev designet til at vise, at de funktionelle OPA antistofrespons for de 13 serotyper er non-inferiore og for visse serotyper superiore i forhold til de 12 serotyper, der er fælles med den markedsførte 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] en måned efter vaccination. Responset på serotype 6A, som er unikt for Prevenar 13, blev vurderet ved demonstration af en firdobbelst stigning i den specifikke OPA-titer i forhold til niveauet før immunisering.

Der er udført 5 kliniske studier i Europa og USA, som vurderede immunogeniciteten af Prevenar 13 i forskellige aldersgrupper i intervallet 18-95 år. Kliniske studier af Prevenar 13 har for nylig leveret immunogenicitetsdata for voksne over 18 år, herunder voksne over 65 år, som tidligere er blevet vaccineret med en eller flere doser af 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine 5 år før inklusion i studiet. Hvert studie omfattede raske voksne og immunkompetente voksne med stabile underliggende sygdomme, der er kendt for at prædisponere for pneumokokinfektion (dvs. kronisk hjerte-kar-sygdom, kronisk lungesygdom inklusive astma, nyresygdom, diabetes mellitus samt kronisk leversygdom inklusive alkoholisk leversygdom) samt voksne med risikofaktorer som rygning og alkoholmisbrug.

Immunogenicitet og sikkerhed ved Prevenar 13 er påvist hos voksne over 18 år, herunder personer der tidligere er vaccineret med en pneumokok polysaccharidvaccine.

Voksne, der ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine

I et head-to-head sammenligningsforsøg, foretaget blandt voksne i alderen 60-64 år, fik forsøgspersoner en enkeltdosis af enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. I det samme forsøg fik en anden gruppe i alderen 50-59 år og en anden gruppe i alderen 18-49 år en enkeltdosis Prevenar 13.

I tabel 7 sammenlignes OPA-GMT'er 1 måned efter dosis hos 60-64-årige, som enten har fået en enkeltdosis Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, og hos 50-59-årige, som har fået en enkeltdosis Prevenar 13.

Tabel 7 OPA-GMT'er hos voksne i alderen 60-64 år, som har fået Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine (PPSV23), og hos voksne i alderen 50-59 år, som har fået en enkeltdosis Prevenar 13 ^{a,b,c}							
Serotype	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 i forhold til	
	50-59 år N=350-384	60-64 år N=359-404	60-64 år N=367-402	50-59 år i forhold til 60-64 år		PPSV23, 60-64 år	
	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	2.833	2.062	1.295	1.4	(1.07; 1.77)	1.6	(1.19; 2.13)
5	269	199	162	1.4	(1.01; 1.80)	1.2	(0.93; 1.62)
6A [†]	4.328	2.593	213	1.7	(1.30; 2.15)	12.1	(8.63; 17.08)
6B	3.212	1.984	788	1.6	(1.24; 2.12)	2.5	(1.82; 3.48)
7F	1.520	1.120	405	1.4	(1.03; 1.79)	2.8	(1.98; 3.87)
9V	1.726	1.164	407	1.5	(1.11; 1.98)	2.9	(2.00; 4.08)
14	957	612	692	1.6	(1.16; 2.12)	0.9	(0.64; 1.21)
18C	1.939	1.726	925	1.1	(0.86; 1.47)	1.9	(1.39; 2.51)
19A	956	682	352	1.4	(1.16; 1.69)	1.9	(1.56; 2.41)
19F	599	517	539	1.2	(0.87; 1.54)	1.0	(0.72; 1.28)
23F	494	375	72	1.3	(0.94 ; 1.84)	5.2	(3.67; 7.33)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 0,5.
^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 1.
^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, blev et statistisk signifikant større respons defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 2.

Hos voksne i alderen 60-64 år var OPA-GMT'er for Prevenar 13 non-inferiore i forhold til OPA-GMT'er for 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine for de tolv serotyper, der er fælles for begge vacciner. For 9 serotyper blev det påvist, at OPA-titrene var statistisk signifikant højere hos personer, der fik Prevenar 13.

Hos voksne i alderen 50-59 år var OPA-GMT'er for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferiore i forhold til Prevenar 13 respons hos voksne i alderen 60-64 år. For 9 serotyper var immunresponsen relateret til alderen, hvor voksne i aldersgruppen 50-59 år viste statistisk signifikant større respons end voksne i aldersgruppen 60-64 år.

Hos alle voksne ≥ 50 år, som fik en enkeltdosis Prevenar 13, var OPA-titrene for serotype 6A signifikant højere end hos voksne ≥ 60 år, som fik en enkeltdosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 var OPA-titrene faldet sammenlignet med niveauet en måned efter vaccinationen, men OPA-titrene for alle serotyper forblev højere end niveauerne ved *baseline*:

	OPA-GMT-niveauer ved <i>baseline</i>	OPA-GMT-niveauer ét år efter Prevenar 13
Voksne 50-59 år, som ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine	5-45	20-1.234
Voksne 60-64 år, som ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine	5-37	19-733

Tabel 8 viser OPA-GMT 1 måned efter en enkelt dosis Prevenar 13 hos voksne i alderen 18-49-år sammenlignet med voksne i alderen 60-64-år.

Tabel 8: OPA-GMT hos voksne i alderen 18-49 år og 60-64 år, der har fået Prevenar 13^{a,b}				
	18-49 år N=836-866	60-64 år N=359-404	18-49 år i forhold til 60-64 år	
Serotype	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	4.747	2.062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5.746	2.593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9.813	1.984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3.249	1.120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3.339	1.164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2.983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3.989	1.726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1.580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1.533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1.570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det tosidede 95 % CI for GMR større end 0,5.
^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det tosidede 95 % CI for GMR større end 1.
^c Konfidensintervaller (CI) for ratioen er transformeret tilbage, af et konfidensinterval baseret på t-fordelingen for middeldifferensen af logaritmerne for målingerne.

Hos voksne i alderen 18-49 år var OPA-GMT for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferiore i forhold til Prevenar 13-respons hos voksne i alderen 60-64 år.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 var OPA-titre faldet i sammenligning med en måned efter vaccination, men OPA-titre for alle serotyper var højere end *baselineniveauerne*.

	OPA-GMT-niveauer ved baseline	OPA-GMT-niveauer et år efter Prevenar 13
Voksne i alderen 18-49 år, som ikke tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine	5 - 186	23 - 2.948

Voksne, der tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine

Immunresponsene på Prevenar 13 og 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine blev sammenlignet i et head-to-head forsøg blandt voksne ≥ 70 år, som havde fået en enkeltdosis pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år før studie vaccinationen.

I tabel 9 sammenlignes OPA-GMT'er 1 måned efter dosis hos voksne i alderen ≥ 70 år, som er vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine, og som har fået en enkeltdosis af enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Tabel 9 – OPA-GMT'er hos voksne i alderen ≥ 70 år, som er vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine, og som har fået enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine (PPSV23)^{a,b,c}

Serotype	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA-GMT-titre i forhold til PPSV23	
	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	1.261	417	3.0	(2.21; 4.13)
7F	245	160	1.5	(1.07; 2.18)
9V	181	90	2.0	(1.36; 2.97)
14	280	285	1.0	(0.73; 1.33)
18C	907	481	1.9	(1.42; 2.50)
19A	354	200	1.8	(1.43; 2.20)
19F	333	214	1.6	(1.17; 2.06)
23F	158	43	3.7	(2.69; 5.09)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 0,5.

^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 1.

^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 3, blev et statistisk signifikant større respons defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95 % CI for GMR større end 2.

Hos voksne, vaccineret med pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år før det kliniske studie, var OPA-GMT'er for Prevenar 13 non-inferiore i forhold til den 23-valente polysaccharid-pneumokokvaccine med hensyn til immunresponsene på de 12 serotyper, der var fælles for de 2 vacciner. Desuden blev der i dette studie påvist statistisk signifikant større OPA-GMT'er for 10 af de 12 fælles serotyper. Immunresponsene på serotype 6A var statistisk signifikant større efter vaccination med Prevenar 13 end efter 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 af voksne over 70 år, der var vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år inden inklusion i studiet, var OPA-titrene faldet sammenlignet med niveauet en måned efter vaccinationen, men OPA-titrene for alle serotyper forblev højere end niveauerne ved *baseline*:

	OPA-GMT-niveauer ved <i>baseline</i>	OPA-GMT-niveauer ét år efter Prevenar 13
Voksne ≥ 70 år vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 5 år tidligere	9-122	18.381

Immunrespons hos særlige populationer:

Personer med de tilstande, der er beskrevet nedenfor, har en øget risiko for pneumokoksygdom. Den kliniske relevans af de antistofniveauer, som Prevenar 13 fremkaldte hos disse særlige populationer, er ukendt.

Seglcelleanæmi

Et åbent, enkeltarmet studie i Frankrig, Italien, Storbritannien, USA, Libanon, Egypten og Saudi-Arabien med 2 doser Prevenar 13 indgivet med 6 måneders mellemrum blev udført hos 158 børn og unge i alderen fra ≥ 6 til <18 år med seglcelleanæmi, som tidligere var vaccineret med en eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine mindst 6 måneder før inklusion i studiet. Efter den første vaccination fremkaldte Prevenar 13 et antistofniveau, der målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT var statistisk signifikant højere sammenlignet med niveauet inden vaccination. Efter den anden dosis var immunresponsen sammenligneligt med responsen efter den første dosis. Et år efter den anden

dosis var antistofniveauerne målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT højere end niveauerne inden den første dosis Prevenar 13, undtagen for IgG-GMC for serotype 3 og 5, der nummerisk var det samme.

Yderligere Prevenar (7-valent) immunogenicitetsdata: børn med seglcelleanæmi

Immunogeniciteten af Prevenar er blevet undersøgt i et *open-label*, multi-centerstudie med 49 spædbørn med seglcelleanæmi. Børnene blev vaccineret med Prevenar (3 doser med en måneds mellemrum fra 2-måneders alderen), og 46 af disse børn fik også en 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine i 15-18-måneders alderen. Efter primær immunisering havde 95,6 % af forsøgspersonerne antistofniveauer på mindst 0,35 µg/ml for alle syv serotyper, som findes i Prevenar. En signifikant højere koncentration af antistoffer mod de syv serotyper sås efter polysaccharid-vaccinationen, hvilket tyder på, at den immunologiske hukommelse var veletableret.

Hiv-infektion

Børn og voksne, der ikke tidligere er vaccineret med en pneumokokvaccine

Hiv-inficerede børn og voksne med CD4-tal ≥ 200 celler/ μ l (gennemsnit 717,0 celler/ μ l), virusmængde i blodet < 50.000 kopier/ml (gennemsnit 2090,0 kopier/ml), uden aktiv aids-relateret sygdom og ikke tidligere vaccineret med pneumokokvaccine fik 3 doser Prevenar 13. I overensstemmelse med de generelle anbefalinger blev en enkelt dosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine indgivet derefter. Vaccinerne blev indgivet med intervaller på 1 måned. Immunresponsen blev vurderet hos 259-270 evaluerbare forsøgspersoner ca. 1 måned efter hver dosis vaccine. Efter den første dosis fremkaldte Prevenar 13 et antistofniveau, der målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT var statistisk signifikant højere end niveauet inden vaccination. Efter anden og tredje dosis Prevenar 13 var immunresponsen det samme eller højere end efter første dosis.

Voksne, der tidligere er vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine

Hiv-inficerede voksne i alderen ≥ 18 år med CD4-tal ≥ 200 celler/ μ l (gennemsnit 609,1 celler/ μ l) og virusmængde i blodet < 50.000 kopier/ml (gennemsnit 330,6 kopier/ml), der var uden aktiv aids-relateret sygdom, og som tidligere var vaccineret med 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, som blev indgivet mindst 6 måneder før inklusion i studiet, fik 3 doser Prevenar 13 ved inklusion samt 6 måneder og 12 måneder efter den første dosis Prevenar 13. Immunrespons blev vurderet hos 231-255 evaluerbare forsøgspersoner ca. 1 måned efter hver dosis af Prevenar 13. Efter den første dosis fremkaldte Prevenar 13 et antistofniveau, der målt efter både IgG-GMC og OPA-GMT var statistisk signifikant højere end niveauet inden vaccination. Efter anden og tredje dosis Prevenar 13 var immunresponsen sammenligneligt eller højere end efter første dosis. Studiet inkluderede 162 forsøgspersoner, der tidligere havde fået 1 dosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, 143 forsøgspersoner, der tidligere havde fået 2 doser, og 26 forsøgspersoner, der tidligere havde fået mere end 2 doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine. De forsøgspersoner, der tidligere havde fået 2 eller flere doser 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine, havde et tilsvarende immunrespons som de personer, der tidligere havde fået en enkelt dosis

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Børn og voksne ≥ 2 år, der har gennemgået en allogenetisk hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) og har komplet hæmatologisk remission af den underliggende sygdom eller har meget god delvis remission i tilfælde af lymfom og myelom fik tre doser Prevenar 13 med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis blev indgivet 3-6 måneder efter stamcelletransplantationen. En fjerde dosis (booster) Prevenar 13 blev indgivet 6 måneder efter tredje dosis. I overensstemmelse med de generelle anbefalinger blev en enkelt dosis 23-valent pneumokok polysaccharidvaccine indgivet 1 måned efter den fjerde dosis Prevenar 13. Immunresponsen målt efter IgG-GMC blev vurderet hos 168-211 evaluerbare forsøgspersoner ca. 1 måned efter vaccinationen. Prevenar 13 fremkaldte et forhøjet antistofniveau efter hver dosis Prevenar 13. Immunresponsen efter den fjerde dosis Prevenar 13 var signifikant højere for alle serotyper sammenlignet med niveauet efter den tredje dosis. Funktionelle antistoftitre (OPA-titre) blev ikke målt i dette studie.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkeltdosis og gentagne doser, lokal tolerance samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Ravsyre
Polysorbat 80
2-phenoxyethanol
Vand til injektionsvæsker

Se pkt. 2 for adjuvant.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter første anvendelse:

Efter åbning kan produktet opbevares i højst 28 dage ved 2-8 °C. Andre opbevaringstider og -betingelser under anvendelse er brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 ml (4 x 0,5 ml doser) injektionsvæske, suspension, i beholder (type I-glas) med en latexfri, grå chlorbutylgummiprop, aluminiumforsegling og et polypropylenlåg til at skubbe af.

Pakningsstørrelser på 1, 5, 10, 25 og 50.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Under opbevaring kan der observeres et hvidt bundfald og en klar supernatant. Dette er ikke tegn på nedbrydning.

Vaccinen skal rystes grundigt for at opnå en homogen hvid suspension, og den skal inspiceres visuelt for eventuelle partikler og/eller variationer i fysisk udseende før administration. Må ikke anvendes, hvis indholdet fremtræder på anden måde.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. december 2009
Dato for seneste fornyelse: 18. september 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Prevenar 13 findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af de biologisk aktive stoffer

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Fyldte injektionssprøjter

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amunds
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagentur's hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****Pakning med 1, 10 eller 50 fyldte injektionssprøjter, med eller uden kanyle – MED BLUE BOX****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension
konjugeret pneumokok polysaccharidvaccine (13-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder 2,2 mikrogram polysaccharid for serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 mikrogram for serotype 6B konjugeret til CRM₁₉₇ bærerproteinet, adsorberet på aluminiumphosphat. 1 dosis (0,5 ml) indeholder 0,125 mg aluminium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, ravsyre, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

1 enkeltdosis (0,5 ml) i fyldt injektionssprøjte med en separat kanyle

1 enkeltdosis (0,5 ml) i fyldt injektionssprøjte uden kanyle

10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter med separate kanyler

10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter uden kanyler

50 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter med separate kanyler

50 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter uden kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.

Omrystes grundigt før anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Prevenar 13 kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 4 dage. Efter denne periode skal

Prevenar 13 enten anvendes eller bortskaffes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/590/002 – pakning med 1 med separat kanyle

EU/1/09/590/001 – pakning med 1 uden kanyle

EU/1/09/590/004 – pakning med 10 med separate kanyler

EU/1/09/590/003 – pakning med 10 uden kanyler

EU/1/09/590/006 – pakning med 50 med separate kanyler

EU/1/09/590/005 – pakning med 50 uden kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt injektionssprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Omrystes grundigt før anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1, 5, 10, 25, 50 enkeltdosishætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension, i enkeltdosis-hætteglas
konjugeret pneumokok polysaccharidvaccine (13-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder 2,2 mikrogram polysaccharid for serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 mikrogram for serotype 6B konjugeret til CRM197 bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat. 1 dosis (0,5 ml) indeholder 0,125 mg aluminium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, ravsyre, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.
1 enkeltdosis (0,5 ml) i hætteglas
5 enkeltdoser (0,5 ml) i hætteglas
10 enkeltdoser (0,5 ml) i hætteglas
25 enkeltdoser (0,5 ml) i hætteglas
50 enkeltdoser (0,5 ml) i hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Omrystes grundigt før anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/590/007 – pakning med 1 hætteglas
EU/1/09/590/008 – pakning med 5 hætteglas
EU/1/09/590/009 – pakning med 10 hætteglas
EU/1/09/590/010 – pakning med 25 hætteglas
EU/1/09/590/011 – pakning med 50 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til enkeltdosis-hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension, i enkeltdosis-hætteglas
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Omrystes grundigt før anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1, 5, 10, 25, 50 flerdosisbeholdere

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension, i flerdosisbeholder
konjureret pneumokok polysaccharidvaccine (13-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder 2,2 mikrogram polysaccharid for serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 mikrogram for serotype 6B konjureret til CRM197 bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat. 1 dosis (0,5 ml) indeholder 0,125 mg aluminium.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, ravsyre, polysorbat 80, 2-phenoxyethanol og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension, i flerdosisbeholder.

1 flerdosisbeholder (4 x 0,5 ml doser)

5 flerdosisbeholdere (4 x 0,5 ml doser pr. beholder)

10 flerdosisbeholdere (4 x 0,5 ml doser pr. beholder)

25 flerdosisbeholdere (4 x 0,5 ml doser pr. beholder)

50 flerdosisbeholdere (4 x 0,5 ml doser pr. beholder)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Omrystes grundigt før anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Efter første anvendelse kan produktet opbevares i køleskab i højst 28 dage.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/590/012 – pakning med 1 flerdosisbeholder
EU/1/09/590/013 – pakning med 5 flerdosisbeholdere
EU/1/09/590/014 – pakning med 10 flerdosisbeholdere
EU/1/09/590/015 – pakning med 25 flerdosisbeholdere
EU/1/09/590/016 – pakning med 50 flerdosisbeholdere

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til flerdosisbeholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension, i flerdosisbeholder
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Omrystes grundigt før anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

4 x 0,5 ml doser

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension

konjugeret pneumokok polysaccharidvaccine (13-valent, adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give det til andre.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på: www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Prevenar 13
3. Sådan vil du eller dit barn få Prevenar 13
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Prevenar 13 er en pneumokokvaccine, som er med til at beskytte:

- **børn i alderen fra 6 uger til 17 år** mod sygdomme såsom: meningitis (hjernehindebetændelse), blodforgiftning (bakteriæmi - bakterier i blodbanen), lungebetændelse og mellemørebetændelse.
- **voksne fra 18 år og ældre** mod sygdomme såsom lungebetændelse, blodforgiftning eller bakterier i blodbanen (bakteriæmi) og meningitis (hjernehindebetændelse), forårsaget af 13 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 giver beskyttelse mod 13 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae* og erstatter Prevenar, som gav beskyttelse mod 7 typer.

Vaccinen virker ved at hjælpe kroppen med at danne sine egne antistoffer, som beskytter dig eller dit barn mod disse sygdomme.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Prevenar 13

Prevenar 13 må ikke gives

- hvis du eller dit barn er overfølsom (allergisk) over for de aktive stoffer, eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prevenar 13 (angivet i punkt 6) eller over for andre vacciner, som indeholder difteritoksoid.
- hvis du eller dit barn har en alvorlig infektion med høj temperatur (over 38 °C). Hvis dette gælder for dig eller dit barn, vil vaccinationen blive udskudt, indtil du eller dit barn har det bedre. En mildere infektion, såsom en forkølelse, bør ikke være et problem. Du bør dog tale med din læge, apotek eller sygeplejerske først.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før vaccinationen, hvis du eller dit barn:

- har eller har haft medicinske problemer efter en dosis af Prevenar eller Prevenar 13, som f.eks. en allergisk reaktion eller problemer med vejrtrækningen.
- har blødningsproblemer eller let får blå mærker.
- har et svækket immunsystem (for eksempel på grund af hiv-infektion). Du eller dit barn får muligvis ikke fuldt udbytte af Prevenar 13.
- har haft krampeanfald, da det kan være nødvendigt at tage febernedsættende medicin, før Prevenar 13 gives. Hvis dit barn ikke er kontaktbart eller får et krampeanfald efter vaccinationen, skal du straks kontakte en læge. Se også punkt 4.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før vaccinationen, hvis dit barn er født meget for tidligt (født i eller før 28. svangerskabsuge), da der kan være længere mellemrum end normalt mellem åndedragene i 2-3 dage efter vaccinationen. Se også punkt 4.

Ligesom det gælder for alle andre vacciner, vil Prevenar 13 ikke beskytte alle de personer, som bliver vaccineret.

Prevenar 13 beskytter kun børn mod mellemørebetændelse, som er forårsaget af de typer af *Streptococcus pneumoniae*, som vaccinen er udviklet til. Den beskytter ikke mod andre infektiøse årsager til mellemørebetændelse.

Brug af anden medicin/vacciner sammen med Prevenar 13

Din læge vil måske bede dig om at give dit barn paracetamol eller anden febernedsættende medicin inden vaccination med Prevenar 13. Det vil hjælpe med at reducere nogle af bivirkningerne ved Prevenar 13.

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin eller for nylig har fået anden vaccine.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Prevenar 13 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt under punkt 4 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Prevenar 13 indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23mg) pr. dosis, det vil sige at det praktisk taget er "natriumfrit".

3. Sådan vil du eller dit barn få Prevenar 13

Lægen eller sygeplejersken vil indsprøjte den anbefalede dosis (0,5 ml) af vaccinen i musklerne i din arm. Børn vil få indsprøjtningen i muskler i armen eller benet.

Spædbørn i alderen fra 6 uger til 6 måneder

Dit barn vil typisk få en indledende serie på tre indsprøjtninger af vaccinen efterfulgt af yderligere en dosis.

- Den første indsprøjtning kan gives fra 6-ugers-alderen.
- Hver indsprøjtning gives med mindst en måneds mellemrum.
- Den fjerde indsprøjtning (booster) gives i alderen fra 11 til 15 måneder.
- Du vil blive informeret om, hvornår dit barn skal have den næste indsprøjtning.

Sundhedsvæsenet i Danmark kan anvende en anden plan i henhold til de officielle anbefalinger. Du kan tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken og få yderligere oplysninger.

For tidligt fødte spædbørn

Dit barn vil få en indledende serie på tre injektioner. Den første injektion kan gives allerede, når barnet er seks uger gammelt. Der skal være mindst en måned mellem hver dosis. Når barnet er mellem 11 og 15 måneder, skal det have en fjerde injektion (booster).

Ikke-vaccinerede spædbørn og børn over 7 måneder samt unge

Spædbørn fra **7 til 11 måneder** skal have to indsprøjtninger. Hver indsprøjtning gives med mindst en måneds mellemrum. En tredje indsprøjtning gives i barnets andet leveår.

Børn fra **12 til 23 måneder** skal have to indsprøjtninger. Hver indsprøjtning gives med mindst to måneders mellemrum.

Børn i alderen fra **2 til 17 år** skal have én indsprøjtning.

Spædbørn, børn og unge, som tidligere er vaccineret med Prevenar

Spædbørn og børn, som tidligere er vaccineret med Prevenar, kan få Prevenar 13 til at fuldføre vaccinationsserien.

Lægen eller sygeplejersken vil afgøre, hvor mange indsprøjtninger med Prevenar 13, der er nødvendige til børn fra **1 til 5 år**, som tidligere er vaccineret med Prevenar.

Børn og unge i alderen 6-17 år skal have én indsprøjtning.

Det er vigtigt at følge vejledningerne fra lægen, apoteket eller sygeplejersken, så dit barn gennemfører vaccinationsserien.

Hvis du glemmer at komme tilbage til lægen eller sygeplejersken på det skemalagte tidspunkt, skal du spørge lægen, apoteket eller sygeplejersken til råds.

Voksne

Voksne skal have én indsprøjtning.

Fortæl det altid til lægen, sygeplejersken eller på apoteket, hvis du tidligere er blevet vaccineret mod lungebetændelse.

Spørg lægen, apoteket eller sygeplejersken, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af Prevenar 13.

Særlige grupper

Personer, som anses for at have en højere risiko for pneumokokinfektion (f.eks. personer med seglcelleanæmi eller hiv-infektion), herunder dem, som tidligere er vaccineret med den 23-valente pneumokok polysaccharidvaccine, må få mindst én dosis Prevenar 13.

Personer med bloddannende stamcelletransplantation kan få tre indsprøjtninger, hvor den første gives 3 til 6 måneder efter transplantationen og med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Det anbefales at få en fjerde indsprøjtning (booster) 6 måneder efter den tredje indsprøjtning.

4. Bivirkninger

Prevenar 13 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er indberettet for Prevenar 13 for spædbørn og børn (i alderen 6 uger til 5 år):

De mest almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):

- Nedsat appetit
- Feber, irritabilitet, smerter, ømhed, rødmen, hævelse eller hård infiltration på vaccinationsstedet, døsighed, urolig søvn.
- Rødme, hårdhed og hævelse på 2,5 cm – 7,0 cm omkring vaccinationsstedet (efter booster-dosis og hos ældre børn [i alderen 2 til 5 år])

Almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer):

- Opkastning, diarré
- Feber på mere end 39 °C, ømhed på vaccinationsstedet, som påvirker bevægelse, rødme, hårdhed og hævelse på 2,5 cm – 7,0 cm omkring vaccinationsstedet (efter den indledende serie af injektioner)
- Udslæt.

Ikke almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinationer):

- Kramper, herunder kramper forårsaget af feber
- Udslæt (urtikaria eller urtikaria-lignende udslæt)
- Rødmen, hævelse eller hård infiltration på vaccinationsstedet i et område på mere end 7 cm, gråd.

Sjældne bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 1000 vaccinationer):

- Kollaps eller shocklignende tilstand (bevidstløshed/kontaktløshed)
- Allergisk (overfølsomheds-) reaktion, herunder hævelse af ansigt og/eller læber, vejrtrækningsbesvær

Følgende øvrige bivirkninger er set hos børn og unge (i alderen 6-17 år) ved brug af Prevenar 13:

Meget almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):

- Nedsat appetit
- Irritabilitet, smerter, ømhed, rødmen, hævelse eller hårdhed på vaccinationsstedet, døsighed, urolig søvn, øget følsomhed på vaccinationsstedet, som påvirker bevægeligheden.

Almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer):

- Hovedpine
- Opkastning og diarré
- Udslæt, nældefeber eller nældefeber-lignende udslæt
- Feber.

Børn og unge med enten hiv-infektion, seglcelleanæmi eller bloddannende stamcelletransplantation havde tilsvarende bivirkninger, dog var hovedpine, opkastning, diarré, feber, træthed og muskel- og ledsmerter meget almindelige.

Hos spædbørn, der er født meget for tidligt (født i eller før 28. svangerskabsuge), kan der være længere mellemrum end normalt mellem åndedragene i 2-3 dage efter vaccinationen.

Følgende bivirkninger omfatter indberettede bivirkninger ved Prevenar 13 hos voksne:

Meget almindelige bivirkninger (forekommer ved mere end 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- Nedsat appetit, hovedpine, diarré, opkastning (hos voksne i alderen 18-49 år)
- Kulderystelser, træthed, smerter, rødme, opsvulmet hård infiltration eller ømhed på vaccinationsstedet, som påvirker armens bevægelighed (svær smerte eller ømhed på vaccinationsstedet hos voksne i alderen 18-39 år og svær begrænsning i armens bevægelighed hos voksne i alderen 18-39 år)
- Forværring af eksisterende smerter eller nye smerter i led eller muskler
- Feber (hos voksne i alderen 18-29 år).

Almindelige bivirkninger (forekommer ved op til 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- Opkastning (hos voksne fra 50 år og ældre), feber (hos voksne fra 30 år og ældre).

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer ved færre end 1 ud af 100 doser af vaccinen):

- Kvalme
- Allergisk (overfølsomheds-) reaktion, herunder hævelse af ansigt og/eller læber, vejrtrækningsbesvær
- Hævede lymfeknuder (lymfekirtler - lymfadenopati) tæt på vaccinationsstedet, såsom under armen.

Voksne med hiv-infektion havde en tilsvarende hyppighed af bivirkninger, dog var feber og opkastning meget almindelige og kvalme almindelig.

Voksne med bloddannende stamcelletransplantation havde de samme bivirkninger, dog var feber og opkastning meget almindelige.

Følgende øvrige bivirkninger er set ved brug af Prevenar 13 efter markedsføring:

- Svær allergisk reaktion, herunder chock (hjerter-kar kollaps), angioødem (hævelse af læber, ansigt eller svælg)
- Nældefeber (urticaria), rødmen og irritation (dermatitis) og kløe (pruritus) ved vaccinationsstedet, ansigtsrødme
- Forstørrede lymfeknuder eller lymfekirtler (lymfadenopati) nær vaccinationsstedet, f.eks. under armen eller i lysken
- Et udslæt, som giver kløende røde skjolder (erythema multiforme).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Prevenar 13 kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 4 dage. Efter denne periode skal Prevenar 13 enten anvendes eller bortskaffes. Disse oplysninger er ment som vejledning til sundhedspersonale i tilfælde af, at produktet midlertidigt har været opbevaret uden for køleskab.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Yderligere oplysninger

Prevenar 13 indeholder:

Aktive stoffer: Konjugeret CRM₁₉₇ polysaccharid, der består af:

- 2,2 µg polysaccharid for serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg polysaccharid for serotype 6B

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca. 32 µg CRM₁₉₇ bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat (0,125 mg aluminium).

Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid, ravsyre, polysorbit 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid suspension til indsprøjtning, som leveres i en fyldt enkeltdosis-injektionssprøjte (0,5 ml). Pakningsstørrelser på 1, 10 og 50, med eller uden kanyle. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og Fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Prevenar 13, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

España
Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

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

France
Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

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

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

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL,
organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om Prevenar på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Under opbevaring kan der observeres et hvidt bundfald og en klar supernatant. Dette er ikke tegn på nedbrydning.

Udfør en visuel inspektion for fremmedlegemer og partikler og/eller forandring af fysisk udseende. Må ikke anvendes hvis dette findes.

Ryst grundigt, før der lukkes luft ud af kanylen, for at opnå en homogen hvid suspension.

Hele dosen administreres.

Prevenar 13 er kun til intramuskulær anvendelse. Må ikke administreres intravaskulært.

Prevenar 13 må ikke blandes med andre vacciner i den samme injektionssprøjte.

Prevenar 13 kan gives på samme tidspunkt som andre børnevacciner; i dette tilfælde skal forskellige injektionssteder anvendes.

Prevenar 13 kan gives til voksne over 50 år samtidig med trivalent eller tetravalent inaktiveret influenzavaccine.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension, i enkelt dosis-hætteglas konjureret pneumokok polysaccharidvaccine (13-valent, adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give det til andre.
- Kontakt lægen, apoteket eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på: www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Prevenar 13
3. Sådan vil du eller dit barn få Prevenar 13
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Prevenar 13 er en pneumokokvaccine, som er med til at beskytte:

- **børn i alderen fra 6 uger til 17 år** mod sygdomme såsom: meningitis (hjernehindebetændelse), blodforgiftning (bakteriæmi - bakterier i blodbanen), lungebetændelse og mellemørebetændelse.
- **voksne fra 18 år og ældre** mod sygdomme såsom lungebetændelse, blodforgiftning eller bakterier i blodbanen (bakteriæmi) og meningitis (hjernehindebetændelse), forårsaget af 13 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 giver beskyttelse mod 13 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae* og erstatter Prevenar, som gav beskyttelse mod 7 typer.

Vaccinen virker ved at hjælpe kroppen med at danne sine egne antistoffer, som beskytter dig eller dit barn mod disse sygdomme.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Prevenar 13

Prevenar 13 må ikke gives

- hvis du eller dit barn er overfølsom (allergisk) over for de aktive stoffer, over for et af de øvrige indholdsstoffer i Prevenar 13 (angivet i punkt 6) eller over for andre vacciner, som indeholder difteritoksoid.
- hvis du eller dit barn har en alvorlig infektion med høj temperatur (over 38 °C). Hvis dette gælder for dig eller dit barn, vil vaccinationen blive udskudt, indtil du eller dit barn har det bedre. En mildere infektion, såsom en forkølelse, bør ikke være et problem. Du bør dog tale med din læge, apotek eller sygeplejerske først.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før vaccinationen, hvis du eller dit barn:

- har eller har haft medicinske problemer efter en dosis af Prevenar eller Prevenar 13, som f.eks. en allergisk reaktion eller problemer med vejrtrækningen.
- har blødningsproblemer eller let får blå mærker.
- har et svækket immunsystem (for eksempel på grund af hiv-infektion). Du eller dit barn får muligvis ikke fuldt udbytte af Prevenar 13.
- har haft krampeanfald, da det kan være nødvendigt at tage febernedsættende medicin, før Prevenar 13 gives. Hvis dit barn ikke er kontaktbart eller får et krampeanfald efter vaccinationen, skal du straks kontakte en læge. Se også punkt 4.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før vaccinationen, hvis dit barn er født meget for tidligt (født i eller før 28. svangerskabsuge), da der kan være længere mellemrum end normalt mellem åndedragene i 2-3 dage efter vaccinationen. Se også punkt 4.

Ligesom det gælder for alle andre vacciner, vil Prevenar 13 ikke beskytte alle de personer, som bliver vaccineret.

Prevenar 13 beskytter kun børn mod mellemørebetændelse, som er forårsaget af de typer af *Streptococcus pneumoniae*, som vaccinen er udviklet til. Den beskytter ikke mod andre infektiøse årsager til mellemørebetændelse.

Brug af anden medicin/vacciner sammen med Prevenar 13

Din læge vil måske bede dig om at give dit barn paracetamol eller anden febernedsættende medicin inden vaccination med Prevenar 13. Det vil hjælpe med at reducere nogle af bivirkningerne ved Prevenar 13.

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin eller for nylig har fået anden vaccine.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Prevenar 13 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt under punkt 4 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Prevenar 13 indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23mg) pr. dosis, det vil sige at det praktisk taget er "natriumfrit".

3. Sådan vil du eller dit barn få Prevenar 13

Lægen eller sygeplejersken vil indsprøjte den anbefalede dosis (0,5 ml) af vaccinen i musklerne i din arm. Børn vil få indsprøjtningen i muskler i armen eller benet.

Spædbørn i alderen fra 6 uger til 6 måneder

dit barn vil typisk få en indledende serie på tre indsprøjtninger af vaccinen efterfulgt af yderligere en dosis.

- Den første indsprøjtning kan gives fra 6-ugers-alderen.
- Hver indsprøjtning gives med mindst en måneds mellemrum.
- Den fjerde indsprøjtning (booster) gives i alderen fra 11 til 15 måneder.
- Du vil blive informeret om, hvornår dit barn skal have den næste indsprøjtning.

Sundhedsvæsenet i Danmark kan anvende en anden plan i henhold til de officielle anbefalinger. Du kan tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken og få yderligere oplysninger.

For tidligt fødte spædbørn

Dit barn vil få en indledende serie på tre injektioner. Den første injektion kan gives allerede, når barnet er seks uger gammelt. Der skal være mindst en måned mellem hver dosis. Når barnet er mellem 11 og 15 måneder, skal det have en fjerde injektion (booster).

Ikke-vaccinerede spædbørn og børn over 7 måneder samt unge

Spædbørn fra **7 til 11 måneder** skal have to indsprøjtninger. Hver indsprøjtning gives med mindst en måneds mellemrum. En tredje indsprøjtning gives i barnets andet leveår.

Børn fra **12 til 23 måneder** skal have to indsprøjtninger. Hver indsprøjtning gives med mindst to måneders mellemrum.

Børn i alderen fra **2 til 17 år** skal have én indsprøjtning.

Spædbørn, børn og unge, som tidligere er vaccineret med Prevenar

Spædbørn og børn, som tidligere er vaccineret med Prevenar, kan få Prevenar 13 til at fuldføre vaccinationsserien.

Lægen eller sygeplejersken vil afgøre, hvor mange indsprøjtninger med Prevenar 13, der er nødvendige til børn fra **1 til 5 år**, som tidligere er vaccineret med Prevenar.

Børn og unge i alderen 6-17 år skal have én indsprøjtning.

Det er vigtigt at følge vejledningerne fra lægen, apoteket eller sygeplejersken, så dit barn gennemfører vaccinationsserien.

Hvis du glemmer at komme tilbage til lægen eller sygeplejersken på det skemalagte tidspunkt, skal du spørge lægen, apoteket eller sygeplejersken til råds.

Voksne

Voksne skal have én indsprøjtning.

Fortæl det altid til lægen, sygeplejersken eller på apoteket, hvis du tidligere er blevet vaccineret mod lungebetændelse.

Spørg lægen, apoteket eller sygeplejersken, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af Prevenar 13.

Særlige grupper

Personer, som anses for at have en højere risiko for pneumokokinfektion (f.eks. personer med seglcelleanæmi eller hiv-infektion), herunder dem, som tidligere er vaccineret med den 23-valente pneumokok polysaccharidvaccine, kan få mindst én dosis Prevenar 13.

Personer med bloddannende stamcelletransplantation kan få tre indsprøjtninger, hvor den første gives 3 til 6 måneder efter transplantationen og med et interval på 1 måned mellem doserne. Det anbefales at få en fjerde indsprøjtning (booster) 6 måneder efter den tredje indsprøjtning.

4. Bivirkninger

Prevenar 13 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er indberettet for Prevenar 13 for spædbørn og børn (i alderen 6 uger til 5 år):

De mest almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):

- Nedsat appetit
- Feber, irritabilitet, smerter, ømhed, rødmen, hævelse eller hård infiltration på vaccinationsstedet, døsighed, urolig søvn.
- Rødme, hårdhed og hævelse på 2,5 cm – 7,0 cm omkring vaccinationsstedet (efter booster-dosis og hos ældre børn [i alderen 2 til 5 år])

Almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer):

- Opkastning, diarré
- Feber på mere end 39 °C, ømhed på vaccinationsstedet, som påvirker bevægelse, rødme, hårdhed og hævelse på 2,5 cm – 7,0 cm omkring vaccinationsstedet (efter den indledende serie af injektioner)
- Udslæt.

Ikke almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinationer):

- Kramper, herunder kramper forårsaget af feber
- Udslæt (urtikaria eller urtikaria-lignende udslæt)
- Rødmen, hævelse eller hård infiltration på vaccinationsstedet i et område på mere end 7 cm, gråd.

Sjældne bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 1000 vaccinationer):

- Kollaps eller shocklignende tilstand (bevidstløshed/kontaktløshed)
- Allergisk (overfølsomheds-) reaktion, herunder hævelse af ansigt og/eller læber, vejrtrækningsbesvær

Følgende øvrige bivirkninger er set hos børn og unge (i alderen 6-17 år) ved brug af Prevenar 13:

Meget almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):

- Nedsat appetit
- Irritabilitet, smerter, ømhed, rødmen, hævelse eller hårdhed på vaccinationsstedet, døsighed, urolig søvn, øget følsomhed på vaccinationsstedet, som påvirker bevægeligheden.

Almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer):

- Hovedpine
- Opkastning og diarré
- Udslæt, nældefeber eller nældefeber-lignende udslæt
- Feber.

Børn og unge med enten hiv-infektion, seglcelleanæmi eller bloddannende stamcelletransplantation havde tilsvarende bivirkninger, dog var hovedpine, opkastning, diarré, feber, træthed og muskel- og ledsmerter meget almindelige.

Hos spædbørn, der er født meget for tidligt (født i eller før 28. svangerskabsuge), kan der være længere mellemrum end normalt mellem åndedragene i 2-3 dage efter vaccinationen.

Følgende bivirkninger omfatter indberettede bivirkninger ved Prevenar 13 hos voksne:

Meget almindelige bivirkninger (forekommer ved mere end 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- Nedsat appetit, hovedpine, diarré, opkastning (hos voksne i alderen 18-49 år)
- Kulderystelser, træthed, smerter, rødme, opsvulmet hård infiltration eller ømhed på vaccinationsstedet, som påvirker armens bevægelighed (svær smerte eller ømhed på vaccinationsstedet hos voksne i alderen 18-39 år og svær begrænsning i armens bevægelighed hos voksne i alderen 18-39 år)
- Forværring af eksisterende smerter eller nye smerter i led eller muskler
- Feber (hos voksne i alderen 18-29 år).

Almindelige bivirkninger (forekommer ved op til 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- Opkastning (hos voksne fra 50 år og ældre), feber (hos voksne fra 30 år og ældre).

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer ved færre end 1 ud af 100 doser af vaccinen):

- Kvalme
- Allergisk (overfølsomheds-) reaktion, herunder hævelse af ansigt og/eller læber, vejrtrækningsbesvær
- Hævede lymfeknuder (lymfekirtler - lymfadenopati) tæt på vaccinationsstedet, såsom under armen.

Voksne med hiv-infektion havde en tilsvarende hyppighed af bivirkninger, dog var feber og opkastning meget almindelige og kvalme almindelig.

Voksne med bloddannende stamcelletransplantation havde de samme bivirkninger, dog var feber og opkastning meget almindelige.

Følgende øvrige bivirkninger er set ved brug af Prevenar 13 efter markedsføring:

- Svær allergisk reaktion, herunder chock (hjerter-kar kollaps), angioødem (hævelse af læber, ansigt eller svælg)
- Nældefeber (urticaria), rødmen og irritation (dermatitis) og kløe (pruritus) ved vaccinationsstedet, ansigtsrødme
- Forstørrede lymfeknuder eller lymfekirtler (lymfadenopati) nær vaccinationsstedet, f.eks. under armen eller i lysken
- Et udslæt, som giver kløende røde skjolder (erythema multiforme).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Yderligere oplysninger

Prevenar 13 indeholder:

Aktive stoffer: Konjugeret CRM₁₉₇ polysaccharid, der består af:

- 2,2 µg polysaccharid for serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg polysaccharid for serotype 6B

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca. 32 µg CRM₁₉₇ bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat (0,125 mg aluminium).

Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid, ravsyre, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid suspension til indsprøjtning, som leveres i enkeltdosis-hætteglas (0,5 ml). Pakningsstørrelse på 1, 5, 10, 25 og 50 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Prevenar 13, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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 4420 1100

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél: +33 1 58 07 34 40

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

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

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel:+46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch).
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvijā

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret
Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere information om Prevenar på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Under opbevaring kan der observeres et hvidt bundfald og en klar supernatant. Dette er ikke tegn på nedbrydning.

Udfør en visuel inspektion for fremmedlegemer og partikler og/eller forandring af fysisk udseende. Må ikke anvendes hvis dette findes.

Ryst grundigt før anvendelse for at opnå en homogen hvid suspension.

Hele dosen administreres.

Prevenar 13 er kun til intramuskulær anvendelse. Må ikke administreres intravaskulært.

Prevenar 13 må ikke blandes med andre vacciner i den samme injektionssprøjte.

Prevenar 13 kan gives på samme tidspunkt som andre børnevacciner; i dette tilfælde skal forskellige injektionssteder anvendes.

Prevenar 13 kan gives til voksne over 50 år samtidig med trivalent eller tetravalent inaktiveret influenzavaccine.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension, i flerdosisbeholder konjureret pneumokok polysaccharidvaccine (13-valent, adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dig eller dit barn. Lad derfor være med at give det til andre.
- Kontakt lægen, apoteket eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på: www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Prevenar 13
3. Sådan vil du eller dit barn få Prevenar 13
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Prevenar 13 er en pneumokokvaccine, som er med til at beskytte:

- **børn i alderen fra 6 uger til 17 år** mod sygdomme såsom: meningitis (hjernehindebetændelse), blodforgiftning (bakteriæmi - bakterier i blodbanen), lungebetændelse og mellemørebetændelse.
- **voksne fra 18 år og ældre** mod sygdomme såsom lungebetændelse, blodforgiftning eller bakterier i blodbanen (bakteriæmi) og meningitis (hjernehindebetændelse)

forårsaget af 13 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 giver beskyttelse mod 13 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae* og erstatter Prevenar, som gav beskyttelse mod 7 typer.

Vaccinen virker ved at hjælpe kroppen med at danne sine egne antistoffer, som beskytter dig eller dit barn mod disse sygdomme.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Prevenar 13

Prevenar 13 må ikke gives

- hvis du eller dit barn er overfølsom (allergisk) over for de aktive stoffer, over for et af de øvrige indholdsstoffer i Prevenar 13 (angivet i punkt 6) eller over for andre vacciner, som indeholder difteritoksoid.
- hvis du eller dit barn har en alvorlig infektion med høj temperatur (over 38 °C). Hvis dette gælder for dig eller dit barn, vil vaccinationen blive udskudt, indtil du eller dit barn har det bedre. En mildere infektion, såsom en forkølelse, bør ikke være et problem. Du bør dog tale med din læge, apotek eller sygeplejerske først.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før vaccinationen, hvis du eller dit barn:

- har eller har haft medicinske problemer efter en dosis af Prevenar eller Prevenar 13, som f.eks. en allergisk reaktion eller problemer med vejrtrækningen.
- har blødningsproblemer eller let får blå mærker.
- har et svækket immunsystem (for eksempel på grund af hiv-infektion). Du eller dit barn får muligvis ikke fuldt udbytte af Prevenar 13.
- har haft krampeanfald, da det kan være nødvendigt at tage febernedsættende medicin, før Prevenar 13 gives. Hvis dit barn ikke er kontaktbart eller får et krampeanfald efter vaccinationen, skal du straks kontakte en læge. Se også punkt 4.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken før vaccinationen, hvis dit barn er født meget for tidligt (født i eller før 28. svangerskabsuge), da der kan være længere mellemrum end normalt mellem åndedragene i 2-3 dage efter vaccinationen. Se også punkt 4.

Ligesom det gælder for alle andre vacciner, vil Prevenar 13 ikke beskytte alle de personer, som bliver vaccineret.

Prevenar 13 beskytter kun børn mod mellemørebetændelse, som er forårsaget af de typer af *Streptococcus pneumoniae*, som vaccinen er udviklet til. Den beskytter ikke mod andre infektiøse årsager til mellemørebetændelse.

Brug af anden medicin/vacciner sammen med Prevenar 13

Din læge vil måske bede dig om at give dit barn paracetamol eller anden febernedsættende medicin inden vaccination med Prevenar 13. Det vil hjælpe med at reducere nogle af bivirkningerne ved Prevenar 13.

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin eller for nylig har fået anden vaccine.

Graviditet og amning

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin eller for nylig har fået anden vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Prevenar 13 påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt under punkt 4 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Prevenar 13 indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23mg) pr. dosis, det vil sige at det praktisk taget er "natriumfrit".

3. Sådan vil du eller dit barn få Prevenar 13

Lægen eller sygeplejersken vil indsprøjte den anbefalede dosis (0,5 ml) af vaccinen i musklerne i din arm. Børn vil få indsprøjtningen i muskler i armen eller benet.

Spædbørn i alderen fra 6 uger til 6 måneder

Dit barn vil typisk få en indledende serie på tre indsprøjtninger af vaccinen efterfulgt af yderligere en dosis.

- Den første indsprøjtning kan gives fra 6-ugers-alderen.
- Hver indsprøjtning gives med mindst en måneds mellemrum.
- Den fjerde indsprøjtning (booster) gives i alderen fra 11 til 15 måneder.
- Du vil blive informeret om, hvornår dit barn skal have den næste indsprøjtning.

Sundhedsvæsenet i Danmark kan anvende en anden plan i henhold til de officielle anbefalinger. Du kan tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken og få yderligere oplysninger.

For tidligt fødte spædbørn

Dit barn vil få en indledende serie på tre injektioner. Den første injektion kan gives allerede, når barnet er seks uger gammelt. Der skal være mindst en måned mellem hver dosis. Når barnet er mellem 11 og 15 måneder, skal det have en fjerde injektion (booster).

Ikke-vaccinerede spædbørn og børn over 7 måneder samt unge

Spædbørn fra **7 til 11 måneder** skal have to indsprøjtninger. Hver indsprøjtning gives med mindst en måneds mellemrum. En tredje indsprøjtning gives i barnets andet leveår.

Børn fra **12 til 23 måneder** skal have to indsprøjtninger. Hver indsprøjtning gives med mindst to måneders mellemrum.

Børn i alderen fra **2 til 17 år** skal have én indsprøjtning.

Spædbørn, børn og unge, som tidligere er vaccineret med Prevenar

Spædbørn og børn, som tidligere er vaccineret med Prevenar, kan få Prevenar 13 til at fuldføre vaccinationsserien.

Lægen eller sygeplejersken vil afgøre, hvor mange indsprøjtninger med Prevenar 13, der er nødvendige til børn fra **1 til 5 år**, som tidligere er vaccineret med Prevenar.

Børn og unge i alderen 6-17 år skal have én indsprøjtning.

Det er vigtigt at følge vejledningerne fra lægen, apoteket eller sygeplejersken, så dit barn gennemfører vaccinationsserien.

Hvis du glemmer at komme tilbage til lægen eller sygeplejersken på det skemalagte tidspunkt, skal du spørge lægen, apoteket eller sygeplejersken til råds.

Voksne

Voksne skal have én indsprøjtning.

Fortæl det altid til lægen, sygeplejersken eller på apoteket, hvis du tidligere er blevet vaccineret mod lungebetændelse.

Spørg lægen, apoteket eller sygeplejersken, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af Prevenar 13.

Særlige grupper

Personer, som anses for at have en højere risiko for pneumokokinfektion (f.eks. personer med seglcelleanæmi eller hiv-infektion), herunder dem, som tidligere er vaccineret med den 23-valente pneumokok polysaccharidvaccine, kan få mindst én dosis Prevenar 13.

Personer med bloddannende stamcelletransplantation kan få tre indsprøjtninger, hvor den første gives 3 til 6 måneder efter transplantationen og med et interval på 1 måned mellem doserne. Det anbefales at få en fjerde indsprøjtning (booster) 6 måneder efter den tredje indsprøjtning.

4. Bivirkninger

Prevenar 13 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er indberettet for Prevenar 13 for spædbørn og børn (i alderen 6 uger til 5 år):

De mest almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):

- Nedsat appetit
- Feber, irritabilitet, smerter, ømhed, rødmen, hævelse eller hård infiltration på vaccinationsstedet, døsighed, urolig søvn.
- Rødme, hårdhed og hævelse på 2,5 cm – 7,0 cm omkring vaccinationsstedet (efter booster-dosis og hos ældre børn [i alderen 2 til 5 år])

Almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer):

- Opkastning, diarré
- Feber på mere end 39 °C, ømhed på vaccinationsstedet, som påvirker bevægelse, rødme, hårdhed og hævelse på 2,5 cm – 7,0 cm omkring vaccinationsstedet (efter den indledende serie af injektioner)
- Udslæt.

Ikke almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinationer):

- Kramper, herunder kramper forårsaget af feber
- Udslæt (urtikaria eller urtikaria-lignende udslæt)
- Rødmen, hævelse eller hård infiltration på vaccinationsstedet i et område på mere end 7 cm, gråd.

Sjældne bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 1000 vaccinationer):

- Kollaps eller shocklignende tilstand (bevidstløshed/kontaktløshed)
- Allergisk (overfølsomheds-) reaktion, herunder hævelse af ansigt og/eller læber, vejrtrækningsbesvær

Følgende øvrige bivirkninger er set hos børn og unge (i alderen 6-17 år) ved brug af Prevenar 13:

Meget almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):

- Nedsat appetit
- Irritabilitet, smerter, ømhed, rødmen, hævelse eller hårdhed på vaccinationsstedet, døsighed, urolig søvn, øget følsomhed på vaccinationsstedet, som påvirker bevægeligheden.

Almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer):

- Hovedpine
- Opkastning og diarré
- Udslæt, nældefeber eller nældefeber-lignende udslæt
- Feber.

Børn og unge med enten hiv-infektion, seglcelleanæmi eller bloddannende stamcelletransplantation havde tilsvarende bivirkninger, dog var hovedpine, opkastning, diarré, feber, træthed og muskel- og ledsmerter meget almindelige.

Hos spædbørn, der er født meget for tidligt (født i eller før 28. svangerskabsuge), kan der være længere mellemrum end normalt mellem åndedragene i 2-3 dage efter vaccinationen.

Følgende bivirkninger omfatter indberettede bivirkninger ved Prevenar 13 hos voksne:

Meget almindelige bivirkninger (forekommer ved mere end 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- Nedsat appetit, hovedpine, diarré, opkastning (hos voksne i alderen 18-49 år)
- Kulderystelser, træthed, smerter, rødme, opsvulmet hård infiltration eller ømhed på vaccinationsstedet, som påvirker armens bevægelighed (svær smerte eller ømhed på vaccinationsstedet hos voksne i alderen 18-39 år og svær begrænsning i armens bevægelighed hos voksne i alderen 18-39 år)
- Forværring af eksisterende smerter eller nye smerter i led eller muskler
- Feber (hos voksne i alderen 18-29 år).

Almindelige bivirkninger (forekommer ved op til 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- Opkastning (hos voksne fra 50 år og ældre), feber (hos voksne fra 30 år og ældre).

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer ved færre end 1 ud af 100 doser af vaccinen):

- Kvalme
- Allergisk (overfølsomheds-) reaktion, herunder hævelse af ansigt og/eller læber, vejrtrækningsbesvær
- Hævede lymfeknuder (lymfekirtler - lymfadenopati) tæt på vaccinationsstedet, såsom under armen.

Voksne med hiv-infektion havde en tilsvarende hyppighed af bivirkninger, dog var feber og opkastning meget almindelige og kvalme almindelig.

Voksne med bloddannende stamcelletransplantation havde de samme bivirkninger, dog var feber og opkastning meget almindelige.

Følgende øvrige bivirkninger er set ved brug af Prevenar 13 efter markedsføring:

- Svær allergisk reaktion, herunder chock (hjerte-kar kollaps), angioødem (hævelse af læber, ansigt eller svælg)
- Nældefeber (urticaria), rødmen og irritation (dermatitis) og kløe (pruritus) ved vaccinationsstedet, ansigtsrødme
- Forstørrede lymfeknuder eller lymfekirtler (lymfadenopati) nær vaccinationsstedet, f.eks. under armen eller i lysken
- Et udslæt, som giver kløende røde skjolder (erythema multiforme).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Efter første anvendelse kan produktet opbevares i køleskab i højst 28 dage.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Yderligere oplysninger

Prevenar 13 indeholder:

Aktive stoffer: Konjugeret CRM₁₉₇ polysaccharid, der består af:

- 2,2 µg polysaccharid for serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg polysaccharid for serotype 6B

1 dosis (0,5 ml) indeholder ca. 32 µg CRM₁₉₇ bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat (0,125 mg aluminium).

Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid, ravsyre, polysorbit 80, 2- phenoxyethanol og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid suspension til indsprøjtning, som leveres i en flerdosisbeholder (4 x 0,5 ml doser). Pakningsstørrelse på 1, 5, 10, 25 og 50 beholdere. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgien

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:
Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Belgien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Prevenar 13, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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 4420 1100

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France
Pfizer
Tél: +33 1 58 07 34 40

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

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

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige
Pfizer AB
Tel:+46 (0)8 550 520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch).
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret
Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere information om Prevenar på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Under opbevaring kan der observeres et hvidt bundfald og en klar supernatant. Dette er ikke tegn på nedbrydning.

Udfør en visuel inspektion for fremmedlegemer og partikler og/eller forandring af fysisk udseende. Må ikke anvendes hvis dette findes.

Ryst grundigt før anvendelse for at opnå en homogen hvid suspension.

Hele dosen administreres.

Prevenar 13 er kun til intramuskulær anvendelse. Må ikke administreres intravaskulært.

Prevenar 13 må ikke blandes med andre vacciner i den samme injektionssprøjte.

Prevenar 13 kan gives på samme tidspunkt som andre børnevacciner; i dette tilfælde skal forskellige injektionssteder anvendes.

Prevenar 13 kan gives til voksne over 50 år samtidig med trivalent eller tetravalent inaktiveret influenzavaccine.

Efter første anvendelse kan produktet opbevares i køleskab i højst 28 dage.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.