

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prevenar 13 süstesuspensioon
pneumokokkidevastane konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (13-valentne, adsorbeeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

pneumokoki serotüübi 1 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 3 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 4 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 5 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 6A ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 6B ¹ kapsli polüsahhariidi	4,4 µg
pneumokoki serotüübi 7F ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 9V ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 14 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 18C ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 19A ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 19F ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 23F ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg

¹Konjugeeritud CRM₁₉₇ kandjavalguga, adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile.

Üks annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu 32 µg CRM₁₉₇ kandjavalgu ja 0,125 mg alumiiniumi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon.

Vaktsiin on valge homogeenne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

6 nädala kuni 17 aasta vanuste imikute, laste ja noorukite aktiivne vaksineerimine *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku vastu.

Üle 18-aastaste täiskasvanute ja eakate inimeste aktiivne vaksineerimine *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse ja kopsupõletiku vastu.

Teave pneumokoki spetsiifiliste serotüüpide vastase kaitse kohta on esitatud lõikudes 4.4 ja 5.1.

Prevenar 13 kasutamine tuleb määrata kindlaks ametlike soovitude põhjal, arvestades invasiivse haiguse ja kopsupõletiku riski eri vanuserühmadele, kaasuvaid haigusi ja serotüübi epidemioloogiat erinevates geograafilistes piirkondades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Prevenar 13 vaksineerimise ajakava peab põhinema ametlikel soovitudel.

Annustamine

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Prevenar 13 esimese annuse saanud imikutel on soovitatav vaksineerimiskuur Prevenar 13-ga lõpule viia.

6 nädala kuni 6 kuu vanused imikud

Kolmeannuseline esmane vaksineerimine

Soovitatav vaksineerimisskeem koosneb neljast 0,5 ml annusest. Imikute esmane vaksineerimine koosneb kolmest annusest, millest esimene manustatakse tavaliselt 2 kuu vanuses, jättes annuste vahele vähemalt 1-kuulise intervalli. Esimese annuse võib manustada juba kuue nädala vanuselt. Neljas (revaksineerimis)annus on soovitatav manustada 11 kuni 15 kuu vanuselt.

Kaheannuseline esmane vaksineerimine

Kui Prevenar 13 manustatakse imikute rutiinse vaksineerimisprogrammi raames, võib kasutada ka kolmest 0,5 ml annusest koosnevat ajakava. Esimese annuse võib manustada alates 2 kuu vanusest ja teise annuse 2 kuud hiljem. Kolmas (revaksineerimis)annus on soovitatav manustada 11 kuni 15 kuu vanuselt (vt lõik 5.1).

Enneaegsed imikud (< 37 rasedusnädalat)

Enneaegsete imikute soovitatav vaksineerimisskeem koosneb neljast 0,5 ml annusest. Imiku esmane vaksineerimine koosneb kolmest annusest, millest esimene manustatakse 2 kuu vanusele lapsele ja annuste vahele jäetakse vähemalt 1 kuu. Esimese annuse võib manustada juba kuue nädala vanuses. Neljas annus (revaksineerimisannus) on soovitatav manustada 11...15 kuu vanusele lapsele (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Vaksineerimata imikud ja ≥ 7 kuu vanused lapsed

7...11 kuu vanused imikud

Kaks 0,5 ml annust, vähemalt 1-kuulise intervalliga annuste vahel. Kolmas annus on soovitatav manustada teisel eluaastal.

12...23 kuu vanused lapsed

Kaks 0,5 ml annust, vähemalt 2-kuulise intervalliga annuste vahel (vt lõik 5.1).

2...17-aastased lapsed ja noorukid

Üks ühekordne 0,5 ml annus.

Prevenar 13 vaksineerimise ajakava eelnevalt (7-valentse) Prevenariga (*Streptococcus pneumoniae* serotüübid 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F) vaksineeritud imikutel ja lastel

Prevenar 13 sisaldab samu 7 serotüüpi kui Prevenar ning selles on kasutatud sama kandjavaliku CRM₁₉₇.

Kui imikul või lapsel on alustatud vaksineerimist Prevenariga, võib tema ajakavas igal ajal Prevenar 13-le üle minna.

7-valentse Prevenariga täielikult immuniseeritud lapsed (vanuses 12...59 kuud)

Lapsed, keda on eelnevalt täielikult immuniseeritud 7-valentse Prevenariga, peaksid saama ühe annuse 0,5 ml Prevenar 13-t, et kutsuda esile immuunvastus täiendavale kuuele serotüübile. Prevenar 13

annus tuleb manustada mitte varem kui 8 nädalat pärast viimase 7-valentse Prevenari annuse saamist (vt lõik 5.1).

5...17-aastased lapsed ja noorukid

5...17-aastased lapsed võivad saada ühekordse Prevenar 13 annuse, kui neid on eelnevalt vaktsineeritud ühe või mitme Prevenari annusega. Prevenar 13 annuse peab manustama vähemalt 8 nädalat pärast viimase Prevenar (7-valentse) annuse manustamist (vt lõik 5.1).

Üle 18-aastased täiskasvanud ja eakad

Üks ühekordne annus.

Revaktsineerimise vajadus Prevenar 13 täiendava annusega ei ole tõestatud.

Sõltumata pneumokokkidevastase vaktsineerimise staatusest, tuleb sel juhul, kui 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini kasutamist peetakse vajalikuks, manustada Prevenar 13 esimesena (vt lõik 5.1).

Eirirühmad

Isikud, kellel esineb invasiivse pneumokokkhaiguse teket soodustav seisund (nt sirprakuline aneemia või HIV-infektsioon), sealhulgas need, keda varem on 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe või mitme annusega vaktsineeritud, võivad saada vähemalt ühe Prevenar 13 annuse (vt lõik 5.1).

Isikutel, kellele on tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon (HTT), koosneb soovitatav immuniseerimistsükkel neljast Prevenar 13 annusest, millest igaüks on 0,5 ml. Esimene tsükkel koosneb kolmes annusest, millest esimene annus antakse 3...6 kuud pärast HTT-d ja annuste vahel on vähemalt 1-kuuline intervall. Neljas (revaktsineerimise) annus soovitatakse manustada 6 kuud pärast kolmandat annust (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Vaktsiini manustatakse intramuskulaarse süstina. Eelistada tuleks imikutel reie anterolateraalset külge (*m. vastus lateralis*) või lastel ja täiskasvanutel õlavarre deltalihast.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või difteeria toksoidi suhtes.

Nagu teistegi vaktsiinide puhul, tuleb ägeda raskekujulise, palavikuga kulgeva haiguse puhul Prevenar 13 manustamine edasi lükata. Vähemolulise infektsiooni, näiteks nohu puhul, ei ole vaktsineerimise edasilükkamine vajalik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Prevenar 13 ei tohi manustada intravaskulaarselt.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vastav meditsiiniline abi ja järelevalve olema alati kohe kättesaadav juhuks, kui pärast vaktsiini manustamist tekib harvaesinev anafülaktiline reaktsioon.

Seda vaktsiini ei tohi manustada intramuskulaarse süstina isikutele, kellel on trombotsütopeenia või muu hüübimishäire, mille puhul intramuskulaarne süstimine on vastunäidustatud, kuid võib manustada subkutaanselt, kui ravist oodatav kasu ületab kindlalt võimaliku ohu (vt lõik 5.1).

Prevenar 13 kaitseb ainult vaktsiinis sisalduvate *Streptococcus pneumoniae* serotüüpide vastu ega kaitse muude invasiivset haigust, kopsupõletikku või keskkõrvapõletikku põhjustavate mikroorganismide vastu. Nagu teisedki vaktsiinid, ei pruugi Prevenar 13 kaitsta pneumokokist

põhjustatud haiguste vastu kõiki vaksineeritud isikuid. Kõige uuema epidemioloogilise teabe saamiseks tuleb konsulteerida vastava riikliku organisatsiooniga.

Nõrgenenud immuunvastus aktiivsele immuniseerimisele võib tekkida pärssitud immuunsüsteemiga isikutel, tingituna kas immunosupressiivsest ravist, geenidefektist, HIV-infektsioonist või muust põhjusest.

Ohutuse ja immunogeensuse kohta sirprakulise aneemiaga, HIV-infektsiooniga või hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga isikutel on andmed piiratud (vt lõik 5.1). Puuduvad andmed Prevenar 13 ohutuse ja immunogeensuse kohta teistes spetsiifilistes immuunpuudulikkusega isikute gruppides (nt pahaloomulised kasvaja või nefrootiline sündroom) ning vaksineerimist tuleb kaaluda iga juhtumi puhul eraldi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Kliinilistes uuringutes kutsus Prevenar 13 esile immuunvastuse kõigile kolmeteistkümnele vaktsiinis sisalduvale serotüübile. Pärast revaksineerimisannust immuunsuse tase serotüübi 3 suhtes imikuea vaksineerimise järgse tasemega võrreldes ei suurenenud; selle leiu kliiniline asjakohasus serotüübi 3 suhtes immunoloogilise mälu esilekutsumise suhtes ei ole teada (vt lõik 5.1).

Funktsionaalsete antikehade teke (OPA tiitrid $\geq 1:8$) serotüüpide 1, 3 ja 5 suhtes oli proportsionaalselt kõrge. OPA tiitrite geomeetriselised keskmised olid aga madalamad kui vaktsiini ülejäänud täiendavate serotüüpide suhtes; selle leiu kliiniline asjakohasus kaitse efektiivsuse suhtes ei ole teada (vt lõik 5.1).

Piiratud andmed on näidanud, et 7-valentne Prevenar (esmasel vaksineerimisel kolme annusega) kutsus sirprakulise aneemiaga väikelastel esile vastuvõtava immuunvastuse, kusjuures selle ohutusprofiil sarnaneb kõrge riskita rühmades täheldatud profiiliga (vt lõik 5.1).

Alla 2 aasta vanuseid lapsi tuleb vaksineerida nende vanusega sobiva Prevenar 13 ajakava järgi (vt lõik 4.2). Pneumokokkidevastase konjugeeritud vaktsiini kasutamine ei asenda 23-valentsete pneumokokkidevastaste polüsahhariidvaktsiinide kasutamist ≥ 2 aasta vanustel lastel haigusseisunditega (nt sirprakuline aneemia, asplenia, HIV-infektsioon, krooniline haigus või immuunpuudulikkus), mille puhul risk haigestuda *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivsetesse haigustesse on suurenenud. Kui see on soovitatav, peaks kõrge riskiga ≥ 24 kuu vanuseid lapsi, keda on varem vaksineeritud Prevenar 13-ga, vaksineerima 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga. Intervall 13-valentse pneumokokkidevastase konjugeeritud vaktsiini (Prevenar 13) ja 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamise vahel ei tohi olla vähem kui 8 nädalat. Puuduvad andmed selle kohta, kas 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini kasutamine eelnevalt vaksineerimata või Prevenar 13-ga vaksineeritud lastel võib põhjustada ebapiisavat immuunvastust Prevenar 13 järgmiste annuste suhtes.

Esmase vaksineerimiskuuri manustamisel väga enneaegsetele imikutele (sündinud ≤ 28 . rasedusnädalal), eriti varasema respiratoorse ebaküpsuse korral, tuleb arvesse võtta apnoe riski ja 48...72 tundi kestva respiratoorse jälgimise vajadust. Kuna vaksineerimisest tulenev kasu selles imikute rühmas on suur, ei tohiks vaksineerimisest loobuda ega seda edasi lükata.

Vaktsiini serotüübid kaitsevad keskkõrvapõletiku vastu vähem kui invasiivse haiguse vastu. Kuna keskkõrvapõletikku põhjustavad ka paljud muud organismid peale vaktsiinis sisalduvate pneumokoki serotüüpide, kaitseb vaktsiin kõigi keskkõrvapõletike vastu vähe (vt lõik 5.1).

Prevenar 13 manustamisel koos Infanrix hexaga (DTPa HBV-IPV/Hib) on febrilsete reaktsioonide esinemissagedus samasugune, nagu on täheldatud Prevenari (7-valentne) manustamisel koos Infanrix hexaga (vt lõik 4.8). Prevenar 13 ja Infanrix hexa kooskasutamisel on täheldatud krampide (koos

palavikuga või ilma) ja hüpotoonilise hüperaktiivse episoodi esinemissageduste suurenemist (vt lõik 4.8).

Palavikuvastase raviga tuleb alustada vastavalt kohalikele ravijuhistele laste puhul, kellel on krampidega kulgev haigus või kellel on esinenud febriliseid krambihooe, ning kõikide laste puhul, kellele manustatakse Prevenar 13 samaaegselt täisrakulise läkakõha vaktsiini.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt koos ükskõik millise vaktsiinantigeeniga, kas ühevalentsete või kombineeritud vaktsiinidena: difteeria, teetanus, atsellulaarne või täisrakuline läkakõha vaktsiin, *Haemophilus influenzae* tüüp b, inaktiveeritud poliomüeliidivaktsiin, B-hepatiit (Infanrix Hexa kohta vt lõik 4.4), meningokoki serogrupp C, leetrid, mumps, punetised, tuulerõuged ja rotaviiruse vaktsiin.

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt ka teetanustoksoidi konjugeeritud meningokoki serogruppide A, C, W ja Y polüsahhariidvaktsiiniga 12...23 kuu vanustele lastele, keda on eelnevalt adekvaatselt Prevenar 13-ga vaktsineeritud (vastavalt kohalikele kehtivatele immuniseerimisjuhistele).

Andmed turuletulekujärgsest kliinilisest uuringust, kus hinnati palavikuvastaste ravimite (ibuprofeen ja paratsetamool) profülaktilise kasutamise mõju immuunvastusele Prevenar 13 suhtes viitavad sellele, et paratsetamooli samaaegne või vaktsineerimisega samal päeval manustamine võib vähendada imikuea vaktsineerimise järgset immuunvastust Prevenar 13-le. Immuunvastused 12 kuu vanuselt manustatud revaktsineerimisannusele jäid mõjutamata. Antud leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat

Hetkel puuduvad andmed kasutamise kohta samaaegselt teiste vaktsiinidega.

Täiskasvanud vanuses 18...49 aastat

Puuduvad andmed kasutamise kohta samaaegselt teiste vaktsiinidega.

Täiskasvanud vanuses 50 aastat ja vanemad

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt hooajalise kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV).

Kahes uuringus, mis viidi läbi 50...59-aastastel ja 65-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, näidati, et Prevenar 13 võib manustada samaaegselt koos kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV). Vastused kõigile kolmele TIV antigeenile olid sarnased, kui TIV-i manustati üksi või koos Prevenar 13-ga.

Prevenar 13 manustamisel samaaegselt kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV) olid immuunvastused Prevenar 13-le madalamad kui ainult Prevenar 13 manustamisel, kuid pikajaline toime antikehade tasemetele vereringes puudus.

Kolmandas uuringus täiskasvanutega vanuses 50...93 aastat näidati, et Prevenar 13 võib manustada samaaegselt hooajalise neljavalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (*Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine*, QIV). Immuunvastused kõigile neljale QIV tüvele ei olnud halvemad Prevenar 13 ja QIV samaaegsel manustamisel kui ainult QIV manustamisel.

Immuunvastused Prevenar 13-le ei olnud halvemad Prevenar 13 ja QIV samaaegsel manustamisel kui ainult Prevenar 13 manustamisel. Kolmevalentsete vaktsiinidega samaaegsel manustamisel olid immuunvastused mõnede pneumokoki serotüüpidele nõrgemad kui mõlema vaktsiini samaaegsel manustamisel.

Samaaegset kasutamist teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

Erinevaid süstitavaid vaktsiine tuleb manustada alati erinevatesse vaktsineerimiskohtadesse.

Prevenar 13 ja 23-valentse polüsahhariidvaktsiini samaaegset manustamist ei ole uuritud. Kliinilistes uuringutes, milles Prevenar 13 manustati üks aasta pärast 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamist, olid immuunvastused kõigi serotüüpide osas madalamad kui Prevenar 13 manustamisel patsientidele, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga immuniseeritud. Antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed 13-valentse pneumokokkidevastase konjugeeritud vaktsiini kasutamise kohta rasedatel. Seetõttu tuleb vältida Prevenar 13 kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas 13-valentne pneumokokkidevastane konjugeeritud vaktsiin eritub rinnapiima.

Fertiilsus

Katseloomadel läbi viidud uuringud ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Prevenar 13 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed“ mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Turuletulekujärgsete kõrvaltoimete esinemissageduse analüüs, milles võrreldi rühma, kellele manustati Prevenar 13 koos Infanrix Hexaga selle rühmaga, kellele manustati ainult Prevenar 13, viitavad krampide (koos palavikuga või ilma) ja hüpotoonilise hüporeaktiivse episoodi riski võimalikule suurenemisele.

Järgmises lõigus on loetletud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimed kõikides vanuserühmades organsüsteemide ja esinemissageduse kahanemisjärjekorra alusel. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Vaktsiini ohutust hinnati kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles 4429 tervele imikule manustati alates 6 nädala vanusest esmasel vaktsineerimisel 14 267 annust ja 11...16 kuu vanuses revaktsineerimisannus. Kõikides uuringutes imikutega manustati Prevenar 13 samaaegselt rutiinsete pediaatriliste vaktsiinidega (vt lõik 4.5).

Ohutust hinnati ka 354 varem vaktsineerimata lapsel (7 kuu kuni 5 aasta vanuses).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lastel vanuses 6 nädalat kuni 5 aastat olid reaktsioonid vaktsineerimiskohal, palavik, ärrituvus, isu vähenemine ja unevajaduse suurenemine ja/või

vähene mine.

Kliinilises uuringus imikutel, keda vaktsineeriti 2, 3 ja 4 kuu vanuses, teatati palavikust $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ sagedamini imikutel, keda vaktsineeriti Prevenariga (7-valentne) samaaegselt koos Infanrix hexaga (28,3...42,3%), kui imikutel, keda vaktsineeriti ainult Infanrix hexaga (15,6...23,1%). Pärast revaktsineerimisannust 12 kuni 15 kuu vanuses esines $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ palavikku 50% nendest imikutest, kes said Prevenari (7-valentne) ja Infanrix hexat korraga, võrreldes 33,6%-ga imikutest, kes said ainult Infanrix hexat. Need reaktsioonid olid enamjaolt möödukad ($39\text{ }^{\circ}\text{C}$ või alla selle) ja mööduvad.

Esmase vaktsineerimise ajal Prevenar 13-ga esines vaktsineerimiskoha reaktsioone üle 12 kuu vanustel lastel sagedamini kui imikutel.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Prevenar 13 ohutusprofiil kliinilistes uuringutes sarnanes Prevenariga. Järgmised sagedused põhinevad kõrvaltoimetel, mida hinnati kliinilistes uuringutes Prevenar 13-ga:

Immuunsüsteemi häired:

Harv: ülitundlikkusreaktsioon, sh näoturse, düspnoe, bronhospasm

Närvisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: krambid (sealhulgas febrilsed krambid)

Harv: hüpotooniline-hüporeaktiivne episood

Seedetrakti häired:

Väga sage: isu vähenemine

Sage: oksendamine; diarröa

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: lööve

Aeg-ajalt: nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: pürektsia; ärritus; erütem, kõvenemine/turse või valu/valulikkus vaktsineerimiskohal; unisus; unehäired erütem või kõvenemine/paistetus vaktsineerimiskohal 2,5 cm...7,0 cm (pärast revaktsineerimisannust ja vanematel lastel [2...5-aastased])

Sage: pürektsia $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$; liigutuste piiratus vaktsineerimiskohal (valu tõttu); erütem või kõvenemine/paistetus vaktsineerimiskohal 2,5 cm...7,0 cm (pärast imikueas vaktsineerimist)

Aeg-ajalt: erütem, paistetus/kõvenemine vaktsineerimiskohal $> 7,0\text{ cm}$; nutmine.

Lisainformatsioon erirühmade kohta:

Apnoe väga enneaegsetel imikutel (sündinud ≤ 28 . rasedusnädalal) (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat

Ohutust hinnati 592 lapsel (294 lapsel vanuses 5...10 aastat, keda oli varem immuniseeritud vähemalt ühe annuse Prevenariga ning 298 lapsel vanuses 10...17 aastat, kes ei olnud saanud pneumokokkidevastast vaktsiini).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat olid:

Närvisüsteemi häired:

Sage: peavalud

Seedetrakti häired:

Väga sage: isu vähenemine
Sage: oksendamine; kõhulahtisus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: lööve; nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: ärrituvus; erüteem vaktsineerimiskohal; kõvenemine/turse või valu/valulikkus;
unisuus; unehäired;
hellus vaktsineerimiskohal (avaldub liigutustega)
Sage: pürektsia.

Selles vanusegrupis võivad esineda ka need kõrvaltoimed, mida on eelnevalt täheldatud 6 nädala kuni 5 aasta vanustel imikutel ja lastel, kuid mis seoses väikese katsealuste arvuga ei ilmnenud selle uuringu käigus.

Lisateave erirühmade kohta

Sirprakulise aneemia, HIV-infektsiooni või hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga lastel ja noorukitel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, välja arvatud see, et peavalu, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, väsimus, artralgia ja müalgia olid väga sagedased kõrvaltoimed.

Üle 18-aastased täiskasvanud ja eakad

Ohutust hinnati 7 kliinilises uuringus, mis hõlmasid 91 593 täiskasvanud patsienti vanuses 18...101 eluaastat. Prevenar 13 manustati 48 806 täiskasvanule, neist 2616 (5,4%) olid vanuses 50...64 eluaastat ja 45 291 (92,8%) olid vanuses 65 aastat või vanemad. Üks 7 uuringust hõlmas täiskasvanuid (n = 899) vanuses 18...49 aastat, kellele manustati Prevenar 13 ja keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud. Prevenar 13 saanud täiskasvanud patsientidest 1916 olid vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vähemalt kolm aastat enne uuringut ja 46 890 patsienti ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud.

Väiksemat kõrvaltoimete esinemissagedust seostati kõrgema vanusega; üle 65-aastastel täiskasvanutel (sõltumata varasemast pneumokokkidevastase vaktsineerimise staatusest) täheldati vähem kõrvaltoimeid võrreldes nooremate täiskasvanutega, kusjuures kõrvaltoimed esinesid üldiselt kõige sagedamini noorimatel täiskasvanutel vanuses 18...29 aastat.

Üldiselt olid kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad kõikides gruppides sarnased, väljaarvatud oksendamine, mis oli väga sage ($\geq 1/10$) täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) kõikides teistes vanusegruppides ning pürektsia, mis oli väga sage kõrvaltoime täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat ja sage kõikides teistes vanusegruppides. Tõsine vaktsineerimiskoha valu/hellus ja tõsine käte liigutuste piiratus esines väga sagedase kõrvaltoimena täiskasvanutel vanuses 18...39 aastat ja sagedasena kõikides teistes vanusegruppides.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Kuues uuringus hinnati pärast vaktsineerimist igapäevaselt 14 päeva vältel ja ühes uuringus 7 päeva vältel suunatult lokaalseid reaktsioone ja süsteemseid kõrvaltoimeid. Alljärgnevad esinemissagedused põhinevad kõrvaltoimetel, mida hinnati Prevenar 13 kliinilistes uuringutes täiskasvanutel:

Ainevahetus ja toitumishäired:

Väga sage: isu vähenemine

Närvisüsteemi häired:

Väga sage: peavalud

Seedetrakti häired:

Väga sage: diarröa; oksendamine (täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat)

Sage: oksendamine (täiskasvanutel vanuses 50 aastat ja vanemad)
Aeg-ajalt: iiveldus

Immuunsüsteemi häired:

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas näoturse, düspnoe, bronhospasm

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Väga sage: lööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage : külmavärinad; kurnatus; erüteem vaksineerimiskohal; kõvenemine/paistetud vaksineerimiskohal; valu/hellus vaksineerimiskohal (tõsine valu/hellus vaksineerimiskohal täiskasvanutel vanuses 18...39 aastat); käte liigutuste piiratus (tõsine käte liigutuste piiratus täiskasvanutel vanuses 18...39 aastat)

Sage: pürektsia (väga sage täiskasvanutel vanuses 18...29 aastat)

Aeg-ajalt: lümfadenopaatia lokaliseerunud vaksineerimiskohapiirkonda

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

Väga sage: liigesevalu; lihasevalu.

Kokkuvõttes ei täheldatud Prevenar 13 manustamisel täiskasvanud patsientidele erinevust kõrvaltoimete esinemissageduses sõltuvalt sellest, kas patsiente oli varem vaksineeritud pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga või mitte.

Lisateave erirühmade kohta

HIV-infektsiooniga täiskasvanutel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, välja arvatud see, et palavik ja oksendamine olid väga sagedased ja iiveldus sage.

Täiskasvanutel, kellele on tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon, on samasuguse esinemissagedusega kõrvaltoimed, välja arvatud palavik ja oksendamine, mis olid väga sagedased.

Prevenar 13 manustamisel koos kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV) täheldati ainult TIV-i manustamisega või ainult Prevenar 13 manustamisega võrreldes mõne suunatult otsitud süsteemse reaktsiooni suuremat esinemissagedust (esimesel juhul peavalu, külmavärinad, lööve, söögiisu vähenemine, liigese- ja lihasevalu ning teisel juhul peavalu, kurnatus, külmavärinad, söögiisu vähenemine ja liigesevalu).

Prevenar 13 turuletulekujärgsel perioodil esinenud kõrvaltoimed

Järgmisi loetakse Prevenar 13 kõrvaltoimeteks. Kuna need kõrvaltoimed pärinevad spontaansetest teadetest, mille sagedust ei ole võimalik määratleda, tuleb käsitleda neid kui teadmata sagedusega.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

lümfadenopaatia (lokaliseerunud vaksineerimiskoha piirkonda)

Immuunsüsteemi häired:

anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, sealhulgas šokk; angioödeem

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

multiformne erüteem

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

nõgestõbi vaksineerimiskohal; dermatiit vaksineerimiskohal; kihelus vaksineerimiskohal; õhetus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest

kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi(vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kuna Prevenar 13 turustatakse süstlites, on üleannustamine ebatõenäoline. Siiski on Prevenar 13 üleannustamist esinenud imikutel ja lastel järgnevate annuste soovitatud intervallist varasema manustamisena. Üleannustamisel esinenud kõrvaltoimed on üldjuhul samad, mida on teatatud Prevenar 13 soovitusliku pediaatrilise ajakava järgimisel manustatud annuste puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, pneumokokkidevastased vaktsiinid; ATC-kood: J07AL02

Prevenar 13 sisaldab 7 pneumokoki kapsli polüsahhariidi, mida sisaldab ka Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ning lisaks veel 6 polüsahhariidi (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), mis on kõik konjugeeritud CRM₁₉₇ kandjavalguga.

Haiguskoormus

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Serotüüpide jälgimise põhjal Euroopas enne Prevenari kasutuselevõtmist hõlmab Prevenar 13 hinnangute kohaselt 73...100% (olenevalt riigist) serotüüpidest, mis kutsuvad alla 5-aastastel lastel esile pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse. Selles vanuserühmas põhjustavad serotüübid 1, 3, 5, 6A, 7F ja 19A olenevalt riigist, uuritud ajavahemikust ja Prevenari kasutamisest 15,6% kuni 59,7% invasiivsetest haigustest.

Äge keskkõrvapõletik on erinevate etioloogiatega levinud lastehaigus. Bakterid võivad põhjustada 60...70% ägeda keskkõrvapõletiku kliinilistest episoodidest. *S. pneumoniae* on kogu maailmas üks levinumaid bakteriaalse ägeda keskkõrvapõletiku põhjustajaid.

Prevenar 13 hõlmab hinnanguliselt üle 90% neist serotüüpidest, mis tekitavad antimikroobsete ainete suhtes resistentseid pneumokokist põhjustatud invasiivseid haigusi.

6...17 aasta vanused lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat on pneumokokist põhjustatud haiguste esinemissagedus väike, kuid siiski on teatud kaasuvate haiguste puhul suurenenud haigestumise ja suremuse risk.

Üle 18-aastased täiskasvanud ja eakad

Pneumokokist põhjustatud haiguste kõige sagedasem kliiniline avaldumisvorm täiskasvanutel on kopsupõletik.

Olmetekkelise kopsupõletiku ja invasiivse pneumokokkhaiguse esinemissagedus Euroopas riigiti erineb, suureneb vanuses üle 50 aasta ja on suurim isikutel vanuses ≥ 65 aastat. *S. pneumoniae* on olmetekkelise kopsupõletiku kõige sagedasem põhjus ja hinnanguliselt tuleneb sellest ligikaudu 30% kõikidest olmetekkelise kopsupõletiku juhtumitest, mille puhul arenenud riikides on täiskasvanud vajanud hospitaliseerimist.

Invasiivse pneumokokkhaiguse kõige sagedasemad avaldumisvormid täiskasvanutel on baktereemiaga kulgev kopsupõletik (ligikaudu 80% invasiivse pneumokokkhaiguse juhtudest täiskasvanutel), ebaselge algkoldega baktereemia ja meningiit. Jälgimisuuringute andmetel, mis toimusid pärast Prevenari juurutamist, kuid enne Prevenar 13 juurutamist lapsea vaktsineerimisprogrammi, võivad

Prevenar 13-s olevad pneumokokkide serotüübid põhjustada vähemalt 50...76% (sõltuvalt riigist) kõigist invasiivse pneumokoki poolt põhjustatud haiguse juhtudest täiskasvanutel.

Olmetekkelise kopsupõletiku ja invasiivse pneumokokkhaiguse tekkerisk on suurenenud ka olemasolevate krooniliste haigustega täiskasvanutel, eriti nendel, kellel on anatoomiline või funktsionaalne asplenia, diabeet, astma, krooniline südame-veresoonkonna-, kopsu-, neeru- või maksahaigus, ning on kõige suurem immuunosupresseeritud isikutel, näiteks pahaloomuliste hematoloogiliste haiguste või HIV-infektsiooni korral.

Prevenar 13 immunogeensuse kliinilised uuringud imikutel, lastel ja noorukitel

Prevenar 13 efektiivsust kaitsmisel pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse vastu ei ole hinnatud. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitustest lähtudes on hinnangud pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse vastase potentsiaalse efektiivsuse hindamisele imikutel ja väikelastel põhinenud Prevenar 13 ja Prevenari, mille kaitse efektiivsus on tõestatud, seitsmele ühisele serotüübile tekkinud immuunvastuste võrdlemisel (Prevenari (7-valentne) efektiivsuse kohta imikutel ja lastel vt allpool). Mõõdeti ka 6 täiendavale serotüübile tekkinud immuunvastuseid.

Immuunvastused pärast imikute esmast kolmeannuselist vaktsineerimist

Mitmes Euroopa riigis ja USAs on läbi viidud kliinilisi uuringuid erinevate vaktsineerimise ajakavadega, sealhulgas kaks randomiseeritud samaväärsusuuringut (Saksamaal 2-, 3- ja 4-kuulise esmase vaktsineerimisena [006] ja USAs 2-, 4- ja 6-kuulise esmase vaktsineerimisena [004]). Pneumokokkidevastaseid immuunvastuseid võrreldi neis kahes uuringus samaväärsuse kriteeriumide alusel, sealhulgas võrreldi isikute osakaalu, kellel oli seerumis polüsahhariidi serotüübi vastase spetsiifilise IgG tase $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ühe kuu möödumisel esmasest vaktsineerimisest ning IgG kontsentratsioonide geomeetrilisi keskmisi (ELISA GMC); peale selle võrreldi funktsionaalsete antikehade tiitrid (OPA) Prevenar 13 ja Prevenari kasutanud uuringus osalejatel. Kuue täiendava serotüübi puhul võrreldi neid väärtusi väikseima ravivastusega, mis tekib seitsmele ühisele serotüübile Prevenari saavatel isikutel.

Immuunvastuste samaväärsuse võrdlus uuringus 006 lähtudes polüsahhariidivastase IgG kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ saavutanud imikute osakaalust on esitatud tabelis 1. Uuringu 004 tulemused olid sellega sarnased. Prevenar 13 samaväärsust (rühmade immuunvastusega $0,35 \mu\text{g/ml}$ uuringus osalejate osakaalude vahe 95% usaldusvahemiku alampiir oli $> -10\%$) tõestati kõigi 7 ühise serotüübi suhtes, välja arvatud serotüüp 6B uuringus 006 ja serotüübid 6B ja 9V uuringus 004, kus sellest jäi veidi puudu. Kõik seitse ühist serotüüpi vastasid IgG ELISA GMC eelnevalt määratud samaväärsuskriteeriumitele. Prevenar 13 kutsus 7 ühise serotüübi puhul esile võrreldavad, kuigi veidi madalamad antikehade tasemed kui Prevenar. Nende erinevuste kliiniline tähtsus ei ole teada.

6 täiendava serotüübi puhul tõestati samaväärsust uuringus 006, lähtudes antikehade kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ saavutanud imikute osakaalust ja IgG ELIAS GMC-de võrdlusest, ning uuringus 004 viie puhul 6 serotüübist, välja arvatud serotüüp 3. Serotüübi 3 puhul saavutati Prevenar 13 saanud isikute seas seerumi IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ tase 98,2%-l (uuring 006) ja 63,5%-l (uuring 004).

Tabel 1. Uuringus osalejate osakaal, kellel saavutati pärast imikute vaktsineerimise 3. annust pneumokoki kapsli polüsahhariidi IgG antikehade kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – uuring 006			
Serotüüp	Prevenar 13 % (N=282...285)	7-valentne Prevenar % (B=277...279)	Vahe (95% usaldusvahemik)
7-valentse Prevenari serotüübid			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Prevenar 13-s sisalduvad täiendavad serotüübid			
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)

* Prevenari kasutamisel oli madalaima immuunvastuse saavutamise määraga serotüüp 6B uuringus 006 (87,1%).

Prevenar 13 kutsus uuringutes 004 ja 006 esile funktsionaalsete antikehade tekke vaktsiini kõigi 13 serotüübi suhtes. 7 ühise serotüübi puhul ei olnud rühmade vahel erinevusi uuringus osalejate osakaalus, kellel oli OPA tiiter $\geq 1:8$. Kõigi seitsme ühise serotüübi suhtes saavutasid uuringutes 006 ja 004 vastavalt $> 96\%$ ja $> 90\%$ Prevenar 13 kasutanud uuringus osalejatest OPA tiitri $\geq 1:8$ ühe kuu jooksul pärast esmast vaktsineerimist.

Kõigi 6 ülejäänud täiendava serotüübi suhtes kutsus Prevenar 13 uuringutes 004/006 esile OPA tiitrid $\geq 1:8$ 91,4...100%-l vaktsineeritustest ühe kuu jooksul pärast esmast vaktsineerimist. Serotüüpide 1, 3 ja 5 puhul olid funktsionaalsete antikehade (OPA) tiitrite geomeetriselised keskmised madalamad kui ülejäänud täiendavate serotüüpide puhul; selle tulemuse kliiniline asjakohasus kaitse efektiivsuse suhtes ei ole teada.

Immuunvastused imikutel pärast esmast kaheannuselise vaktsineerimist

Immunogeensust pärast imikute kaheannuselise vaktsineerimist on dokumenteeritud neljas uuringus. Imikute osakaal, kellel saavutati ühe kuu möödumisel teisest annusest pneumokoki kapsli polüsahhariidi vastane IgG kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, oli vaktsiini 11 serotüübi puhul 13-st 79,6% kuni 98,5%. Kõikides uuringutes oli vähem imikuid, kellel saavutati see antikehade kontsentratsioon serotüüpide 6B (27,9% kuni 57,3%) ja 23F (55,8% kuni 68,1%) suhtes 2 ja 4 kuu vaktsineerimise ajakava puhul, võrreldes 58,4%-ga serotüübi 6B ja 68,6%-ga 23F suhtes uuringus, kus kasutati 3 ja 5 kuu ajakava. Pärast revaktsineerimisannust tekkisid vaktsiini kõikide serotüüpide, sealhulgas 6B ja 23F suhtes immuunvastused, mis näitasid kaheannuselise esmase vaktsineerimise piisavat efektiivsust. Ühes Ühendkuningriigis toimunud uuringus oli funktsionaalsete antikehade (OPA) tekkimine Prevenari ja Prevenar 13 rühmas pärast esmast vaktsineerimist kahe ja nelja kuu vanuses ja pärast revaktsineerimisannust 12 kuu vanuses võrreldav kõikide serotüüpide suhtes, kaasa arvatud 6B ja 23F. Prevenar 13-ga vaktsineeritutel tekkis pärast imikuea vaktsineerimist immuunvastus OPA tiitriga $\geq 1:8$ vähemalt 87%-l ning pärast revaktsineerimisannust vähemalt 93%-l. Serotüüpide 1, 3 ja 5 puhul olid OPA tiitrite geomeetriselised keskmised madalamad kui ülejäänud täiendavate serotüüpide puhul; selle tulemuse kliiniline asjakohasus ei ole teada.

Revaktsineerimise immuunvastused imikutel pärast esmast kahe- ja kolmeannuselise vaktsineerimist

Pärast revaktsineerimisannust suurenesid antikehade kontsentratsioonid revaktsineerimiseelse tasemega võrreldes kõigi 13 serotüübi suhtes. Revaktsineerimisjärgsed antikehade kontsentratsioonid olid 12 serotüübi puhul kõrgemad kui pärast imikute esmast vaktsineerimist saavutatud kontsentratsioonid. See tulemus näitab esmase vaktsineerimise (immunoloogilise mälu loomise) piisavat efektiivsust. Pärast revaktsineerimisannust immuunsuse tase serotüübi 3 suhtes imikuea vaktsineerimise järgse tasemega võrreldes ei suurenenud; selle leiu kliiniline asjakohasus serotüübi 3 suhtes immunoloogilise mälu esilekutsumise suhtes ei ole teada.

Antikehade tekkimine kahe- või kolmeannuselisele imikuea vaktsineerimisele järgnenud revaktsineerimisannuste manustamisel oli vaktsiini kõigi 13 serotüübi puhul võrreldav.

7 kuu kuni 5 aasta vanustel lastel tekivad pärast nende vanusele vastavat vaktsineerimist ajakava järgi (mida on kirjeldatud lõigus 4.2) kõigile 13 serotüübile kapsli polüsahhariidide vastased IgG antikehad, mille tase on vähemalt võrreldav imikuea esmase kolmeannuselise vaktsineerimisega.

Antikehade püsimist ja immunoloogilist mälu hinnati tervete laste uuringus, kes said ühekordse Prevenar 13 annuse mitte varem kui 2 aastat pärast vaktsineerimist kas Prevenari 4 annusega, pärast imikuea esmast kolmeannuselise vaktsineerimist Prevenariga, mis järgnes 12 kuu vanuselt saadud Prevenar 13 annusele või pärast vaktsineerimist Prevenar 13 4 annusega.

Prevenar 13 üheannuseline manustamine lastele vanuses 3...4 aastat kutsus esile tugeva antikehade vastuse nii 7 ühisele serotüübile kui ka 6 täiendavale serotüübile, seda vaatamata eelnevale vaktsineerimisele Prevenari või Prevenar 13-ga.

Alates 7-valentse Prevenari kasutuselevõtmisest 2000. aastal ei ole pneumokokist põhjustatud haiguse jälgimise andmed näidanud Prevenariga imikueas esile kutsutud immuunsuse vähenemist aja jooksul.

Enneaegsed imikud

Prevenar 13 ohutust ja immunogeensust selle manustamisel 2, 3, 4 ja 12 kuu vanuselt hinnati ligikaudu 100 enneaegselt sündinud imikul (keskmine arvestuslik raseduse kestus 31 nädalat; vahemikus 26...36 nädalat), keda võrreldi ligikaudu 100 ajalise imikuga (keskmine arvestuslik raseduse kestus 39 nädalat; vahemikus 37...42 nädalat).

Immuunvastust enneaegsetel ja ajalistel imikutel hinnati isikute osakaaluga, kes saavutasid pneumokoki polüsahhariidi IgG-d siduvate antikehade kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 kuu möödumisel imiku vaktsineerimisskeemi lõpetamisest, lähenemisviis immunogeensuse võrdlemiseks Prevenar 13 ja Prevenari vahel põhines WHO juhistel.

Rohkem kui 85%-l saavutati pneumokoki polüsahhariidi IgG-d siduvate antikehade kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 kuu möödumisel imiku vaktsineerimisskeemi lõpetamisest, välja arvatud serotüüpide 5 (71,7%), 6A (82,7%) ja 6B (72,7%) puhul enneaegsete rühmas. Nende 3 serotüübi puhul oli ravivastuse osakaal enneaegsete imiku seas oluliselt väiksem kui ajalistel imikutel. Ligikaudu ühe kuu möödumisel väikelapse annusest saavutati igas rühmas sama antikehade kontsentratsiooni läviväärtus $> 97\%$ uuringus osalejatest, välja arvatud serotüübi 3 suhtes (71% enneaegsetel imikutel ja 79% ajalistel imikutel). Pole teada, kas enneaegsetel imikutel mõjutatakse immunoloogilist mälu kõikidele serotüüpidele. Enneaegsetel imikutel olid serotüübi-spetsiifilise IgG geomeetrised keskmised kontsentratsioonid üldiselt väiksemad kui ajalistel imikutel.

Pärast imikuea vaktsineerimist olid OPA tiitrite geomeetrised keskmised enneaegsetel imikutel sarnased ajaliste imikutega, v.a serotüüp 5 suhtes, mis oli enneaegsetel imikutel madalam. OPA tiitrite geomeetrised keskmised pärast väikelapse eas manustatud annust võrreldes imikuea vaktsineerimisega olid sarnased või madalamad 4 serotüübi puhul (4, 14, 18C ja 19F) ja olid enneaegsetel imikutel statistiliselt märgatavalt kõrgemad 6 serotüübi puhul 13-st (1, 3, 5, 7F, 9V ja 19A) võrreldes 10 serotüübiga 13-st (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ja 23F) ajalistel imikutel.

7-valentse Prevenariga täielikult immuniseeritud lapsed (vanuses 12...59 kuud)

Eelnevalt 7-valentse Prevenariga vaktsineeritud (2- või 3-annuselise esmane vaktsineerimine ja lisaks revaktsineerimine) lastel vanuses 12...59 kuud oli pärast ühe annuse Prevenar 13 manustamist nende laste osakaal vähemalt 90%, kes saavutasid IgG kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ja OPA tiitrid $\geq 1:8$. Siiski, kuuest täiendavast serotüübist näitasid 3 (serotüübid 1, 5 ja 6A) madalamat IgG GMC ja OPA GMT võrreldes nende lastega, keda on varasemalt vaktsineeritud vähemalt ühe annuse Prevenar 13-ga. Madalama GMC ja GMT kliiniline asjakohasus on hetkel teadmata.

Vaktsineerimata lapsed (vanuses 12...23 kuud)

7-valentse Prevenariga läbi viidud uuringud vaktsineerimata 12...23 kuu vanustel lastel näitasid, et neile on vajalik manustada 2 annust, et saavutada imikute kolmeannuselise esmase vaktsineerimisega esile kutsutud sarnane serotüüpide 6B ja 23F IgG kontsentratsioon.

Lapsed ja noorukid vanuses 5...17 aastat

Avatud uuringus 592 tervel lapsel ja noorukil, sealhulgas nendel, kellel esines astma (17,4%), mis võib olla pneumokokkidest põhjustatud infektsioonide tekke eelsoodumuseks, kutsus Prevenar 13 esile immuunvastuse kõigile 13 serotüübile. Prevenar 13 ühekordne annus manustati 5...10-aastastele lastele, keda oli eelnevalt vaktsineeritud vähemalt ühe annuse Prevenariga ning 10...17-aastastele lastele ja noorukitele, kes ei olnud kunagi saanud pneumokokkidevastast vaktsiini.

Lastel vanuses 5...10 aastat ning lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat ei olnud Prevenar 13 immuunvastus halvem kui Prevenaril seitsme ühise serotüübi ja Prevenar 13 kuue täiendava serotüübi suhtes võrreldes immuunvastusega, mis on saadud pärast neljanda annuse vaktsineerimist 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanustele imikutele, mõõdetuna seerumi IgG järgi.

Lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat ei olnud üks kuu pärast vaktsineerimist OPA GMT 12-le serotüübile 13-st (v.a serotüüp 3) halvem kui OPA GMT 5...10-aastaste laste vanusegrupis.

Immuunvastused pärast subkutaanset manustamist

Prevenar 13 subkutaanset manustamist hinnati mittevõrdlevas uuringus 185 terve jaapani imiku ja lapsega, kellele manustati 4 annust 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanuses. Uuring näitas, et ohutus ja immunogeensus olid üldiselt võrreldavad intramuskulaarse manustamise uuringus täheldatuga.

Prevenar 13 efektiivsus

Invasiivne pneumokokkhaigus

Inglismaa rahvatervise ameti avaldatud andmed näitasid, et nelja aasta möödumisel Prevenari kasutuselevõtmisest imikute esmase kaheannuselise vaktsineerimiskuurina koos teisel eluaastal revaktsineerimisannuse ning vaktsiini 94% kasutamisega saavutati Inglismaal ja Walesis vaktsiini 7 serotüübist põhjustatud haiguse 98% (95% usaldusvahemik 95; 99) vähenemine. Seejärel saavutati nelja aasta möödumisel üleminekust Prevenar 13-le Prevenaris sisalduvast 7 serotüübist põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse esinemissageduse täiendav vähenemine vahemikus 76% alla 2 aasta vanustel lastel kuni 91% 5...14-aastastel. Tabelis 2 on esitatud alla 5 aasta vanustel lastel iga Prevenar 13-s sisalduva 5 täiendava serotüübiga (serotüübiga 5 seotud invasiivse pneumokokkhaiguse juhte ei täheldatud) seotud vähenemised, mis jäid vahemikku 68% (serotüüp 3) kuni 100% (serotüüp 6A). Esinemissageduse olulisi vähenemisi täheldati ka vanemates vanuserühmades, keda ei olnud Prevenar 13-ga vaktsineeritud (kaudne mõju).

Tabel 2: Iga serotüübiga seotud juhtude arv ja invasiivse pneumokokkhaiguse esinemissageduse vähenemine 2013/2014 võrreldes 2008/2009–2009/2010 (2008/2010) Inglismaal ja Walesis vanuserühmade järgi

	< 5 aastat			5–64 aastat			≥ 65 aastat		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Esinemissageduse vähenemise % (95% usaldusvahemik*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Esnemisageduse vähenemise % (95% usaldusvahemik*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Esinemissageduse vähenemise % (95% usaldusvahemik*)
Prevenar 13-s sisalduvad täiendavad serotüübid									
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%)**
[§] 2009/2010-ga võrrelduna korrigeeritud serotüübitud proovide osakaalu, vanuse, nimetaja puudumise ning invasiivse pneumokokkhaiguse suundumuse suhtes kuni 2009./2010. aastani (millest hiljem suundumust enam ei korrigeeritud). [*] 95% usaldusvahemik laiendatud Poissoni intervalli põhjal, lähtudes 2.1 üledispersioonist, mida täheldati 2000...2006. aasta Prevenari-eelsete kõikide invasiivse pneumokokkhaiguse juhtude andmete modelleerimisel. ^{**} p < 0,005 6A katmiseks, mille puhul p = 0,002									

Keskkõrvapõletik

Iisraelis läbi viidud uuringus 2-annuselise esmase vaksineerimise ja teisel eluaastal revaksineerimisannuse kasutamisel dokumenteeriti Prevenar 13 mõju keskkõrvapõletikule populatsioonipõhises aktiivse järelevalve süsteemis alla 2 aasta vanuste keskkõrvapõletikuga Iisraeli laste keskkõrvast drenitud vedeliku söötme põhjal.

Pärast Prevenari ja seejärel Prevenar 13 kasutuselevõtmist vähenes keskkõrvapõletiku esinemissagedus 1000 lapse kohta Prevenari serotüüpide ja lisaks serotüübi 6A osas 2,1-lt 0,1 juhtumini (95%) ja Prevenar 13-s sisalduvate täiendavate serotüüpide 1, 3, 5, 7F ja 19A osas 0,9-lt 0,1 juhtumini (89%). Vahemikus juuli 2004 (enne Prevenari kasutuselevõtmist) ja juuni 2013 (pärast Prevenar 13 kasutuselevõtmist) langes pneumokokist põhjustatud keskkõrvapõletiku üldine esinemissagedus 9,6-lt 2,1 juhtumini 1000 lapse kohta aastas.

Kopsupõletik

Prantsusmaal läbiviidud mitmekeskses vaatlusuuringus, milles võrreldi perioode enne ja pärast üleminekut Prevenarilt Prevenar 13 kasutamisele, vähenes erakorralise meditsiini osakondades kõikide 1 kuu kuni 15 aasta vanuste laste olmetekkelise kopsupõletiku juhtude arv 16% (2060-lt 1725 juhtumini). Pleuraefusiooniga olmetekkelise kopsupõletiku juhtude arv vähenes 53% (167-lt 79 juhtumini) ($p < 0,001$) ja mikrobioloogiliselt kinnitust leidnud olmetekkelise pneumokokk-kopsupõletiku juhtude arv 63% (64-lt 24 juhtumini) ($p < 0,001$). Teisel aastal pärast Prevenar 13 kasutuselevõtmist vähenes Prevenar 13-s sisalduva 6 täiendava vaktsiini serotüübi tõttu olmetekkelise kopsupõletiku juhtude üldarv 27-lt 7 isolaadini (74%).

Üldine kopsupõletiku juhtumite arvu langus oli kõige märgatavam nooremate vaktsineeritute vanusegrupis, vastavalt < 2-aastaste laste grupis 31,8% (757-lt 516 juhtumini) ning 2...5-aastaste laste grupis 16,6% (833-lt 695 juhtumini). Juhtumite esinemissagedus ei muutunud vanemate, enamjaolt varem vaktsineerimata laste (> 5 aastat) puhul kogu uuringu vältel.

Lõuna-Israeli pidevas järelvalvesüsteemis (2004...2013) Prevenari ja seejärel Prevenar 13 mõju dokumenteerimiseks olmetekkelise kopsupõletiku esinemissagedusele alla 5 aasta vanustel lastel, kasutades kaheannuselise esmast vaktsineerimiskuuri revaktsineerimisannusega teisel eluaastal, vähenes pärast Prevenar 13 kasutuselevõtmist alveolaarse olmetekkelise kopsupõletikuga seotud ambulatoorsete visiitide arv 68% (95% usaldusvahemik 73; 61) ja hospitaliseerimiste arv 32% (95% usaldusvahemik 39; 22) võrreldes perioodiga enne Prevenari kasutuselevõtmist.

Toime nasofarüngeaalsele kandlusele

Prantsusmaal läbi viidud jälgimisuuringus hinnati ägeda keskkõrvapõletikuga lastel muutusi pneumokokkide serotüüpide nasofarüngeaalses kandluses pärast Prevenari (7-valentne) ja seejärel Prevenar 13 kasutamist. Prevenar 13 vähendas oluliselt 6 lisaserotüübi (ja serotüüp 6C) nasofarüngeaalset kandlust kombineerituna ning individuaalsete serotüüpide 6C, 7F ja 19A kandlust võrreldes Prevenariga. Kandluse vähenemist täheldati ka serotüüp 3 osas (2,5% vs. 1,1%; $p=0,1$). Serotüüpide 1 ja 5 kandlust ei täheldatud.

Pneumokokkide konjugaatvaktsiiniga vaktsineerimise mõju nasofarüngeaalsele kandlusele uuriti Iisraelis randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus imikud said kas Prevenar 13-t või Prevenari (7-valentne) 2, 4, 6 ja 12 kuu vanuselt. Prevenar 13 vähendas võrreldes Prevenariga oluliselt värskest tuvastatud 6 lisaserotüübi (ja serotüüp 6C) nasofarüngeaalset kandlust kombineerituna ning individuaalsete serotüüpide 1, 6A, 6C, 7F ja 19A kandlust. Serotüüp 3 osas vähenemist ei täheldatud ja serotüüp 5 osas esines kolonisatsioon mõju hindamiseks liiga harva. Ülejäänud 6 serotüübi puhul 7 tavalisest serotüübist täheldati mõlemas vaktsiinirühmas samasugust nasofarüngeaalset kandlust; serotüüp 19F osas täheldati olulist vähenemist.

Selles uuringus täheldati antibiootikumresistentsete *S. pneumoniae* serotüüpide 19A, 19F ja 6A esinemissageduste vähenemine. Vähenemiste vahemik oli 34% ja 62% olenevalt serotüübist ja antibiootikumist.

Prevenari (7-valentne vaktsiin) kaitse efektiivsus imikutel ja lastel

7-valentse Prevenari efektiivsust hinnati kahes suuremas uuringus – Põhja-California Kaiser Permanente (NCKP) uuringus ja Soome keskkõrvapõletiku uuringus (FinOM). Mõlemad olid randomiseeritud, topeltpimedad aktiivse kontrollrühmaga uuringud, milles imikud randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanuses nelja-annuselise vaktsineerimisena kas

Prevenari või kontrollvaktsiini (NCKP – meningokoki serogrupp C CRM-ga konjugeeritud [MnCC] vaktsiin; FinOM – B-hepatiidi vaktsiin). Allpool tabelis (tabel 3) on esitatud nende uuringute tulemusena saadud andmed efektiivsuse kohta (pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku vastu).

Tabel 3. Kokkuvõte 7-valentse Prevenari efektiivsusest¹			
Test	N	VE²	95% usaldusvahemik
NCKP: vaktsiini serotüübist põhjustatud invasiivne pneumokokkhaigus ³	30 258	97%	85, 100
NCKP: rindkere röntgenuuringu leiuga kliiniline kopsupõletik	23 746	35%	4, 56
NCKP: äge keskkõrvapõletik ⁴	23 746		
Episoodide üldarv		7%	4, 10
Korduv äge keskkõrvapõletik (3 episoodi 6 kuu jooksul või 4 episoodi 1 aasta jooksul)		9%	3, 15
Korduv äge keskkõrvapõletik (5 episoodi 6 kuu jooksul või 6 episoodi 1 aasta jooksul)		23%	7, 36
Tümpanostoomia toru paigaldamine		20%	2, 35
FinOM: äge keskkõrvapõletik	1662		
Episoodide üldarv		6%	-4, 16
Kõik pneumokokist põhjustatud ägedad keskkõrvapõletikud		34%	21, 45
Vaktsiini serotüübist põhjustatud äge keskkõrvapõletik		57%	44, 67
¹ Uuringuplaani kohaselt			
² Vaktsiini efektiivsus			
³ 1995. aasta oktoobrist 20. aprillini 1999			
⁴ 1995. aasta oktoobrist 30. aprillini 1998			

Prevenari (7-valentne) efektiivsus

7-valentse Prevenari efektiivsust (nii otsest kui ka kaudset toimet) pneumokokist põhjustatud haiguse vastu on hinnatud kolme- ja kaheannuselistes imikute esmase vaksineerimise programmides, milles mõlemas kasutati ka revaksineerimisannuseid (tabel 4). Pärast Prevenari laialdast kasutuselevõttu on invasiivsete pneumokokkhaiguste esinemissagedus pidevalt ja oluliselt vähenenud.

Skriinimismeetodit kasutades olid konkreetselt serotüüpide 6B ja 23F puhul hinnangulised efektiivsused 2 annuse puhul alla 1 aasta vanustel lastel Ühendkuningriigis vastavalt 66% (-29, 91%) ja 100% (25, 100%).

Tabel 4. Kokkuvõte 7-valentse Prevenari efektiivsusest pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse vastu			
Riik (kasutuselevõtmise aasta)	Soovituslik ajakava	Haiguse vähenemine, %	95% usaldus- vahemik
Ühendkuningriik (Inglismaa ja Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 kuud	Vaktsiini serotüübid: Kaks annust alla 1 aasta vanuses: 85%	49, 95%
Ameerika Ühendriigid (2000)	2, 4, 6, + 12...15 kuud	Vaktsiini serotüübid: 98% Kõik serotüübid: 77%	97, 99% 73, 79%
Lapsed < 5 ²		Vaktsiini serotüübid: 76% Kõik serotüübid: 38%	- -
Isikud ≥ 65 ³		Kõik serotüübid: 73% Vaktsiini serotüübid: 2-annuseline imikute vaksineerimine: 99% Lõpuleviidud ajakava: 100%	92, 100% 82, 100%
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 kuud		
¹ Alla 2 aasta vanustel lastel. Vaktsiini arvutuslik efektiivsus juunis 2008 (Broome'i meetodil). ² 2005. aasta andmed. ³ 2004. aasta andmed. ⁴ Alla 5 aasta vanustel lastel. 2005. aasta jaanuarist 2007. aasta detsembrini. Täielikud efektiivsuse andmed rutiinse 2+1 ajakava puhul ei ole veel kättesaadavad.			

Äge keskkõrvapõletik

Alates Prevenari lisamisest riiklikku vaksineerimisprogrammi on täheldatud ka selle efektiivsust ägeda keskkõrvapõletiku ja kopsupõletiku vastu 3+1 ajakava puhul. USA ulatusliku kindlustusandmebaasi andmete retrospektiivsel hindamisel selgus, et ägeda keskkõrvapõletikuga seotud visiitide arv oli alla 2 aasta vanustel lastel vähenenud 42,7% (95% usaldusvahemik 42,4...43,1%) ja sellega seotud retseptide arv 41,9% võrreldes litsentsi väljastamise eelse ajaga (2004 vs. 1997...99). Samasuguses analüüsis olid kõikidest põhjustest tingitud kopsupõletikuga seotud hospitaliseerimiste ja ambulatoorsete visiitide arvud vähenenud vastavalt 52,4% ja 41,1%. Konkreetset pneumokokist tingitud kopsupõletikena tuvastatud juhtudega seotud hospitaliseerimiste ja ambulatoorsete visiitide arvud olid vähenenud alla 2 aasta vanustel lastel vastavalt 57,6% ja 46,9% võrreldes litsentsi väljastamise eelse ajaga (2004 vs. 1997...99). Kuigi seda tüüpi vaatlusanalüüside põhjal ei saa põhjusliku seose kohta otseseid järeldusi teha, näitavad need tulemused Prevenari olulist rolli limaskestahaiguste (äge keskkõrvapõletik ja kopsupõletik) koormuse vähendamisel sihtpopulatsioonis.

Efektiivsuse uuring 65-aastastel ja vanematel täiskasvanutel

Efektiivsust vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku ja invasiivse pneumokokkhaiguse vastu hinnati Hollandis läbi viidud suuremahulises randomiseeritud topeltblindas platseeboga kontrollitud uuringus (olmetekkelise kopsupõletiku vastase immuniseerimise uuring, *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – CAPiTA*). 84 496 uuringus osalejale, kes olid 65-aastased või vanemad, manustati ühekordse vaksineerimisena Prevenar 13 või platseebot randomiseerimissuhtega 1:1.

Uuringus CAPiTA osalesid 65-aastased ja vanemad vabatahtlikud, kelle demograafilised ja tervisenäitajad võivad erineda vaksineerimist soovivate patsientide näitajatest.

Hospitaliseerimist vajanud rindkere röntgenuuriga kinnitust leidnud kopsupõletiku esmakordne episood esines ligikaudu 2%-l sellest populatsioonist (n = 1814 uuringus osalejat) – 329 juhul leidis uuringuplaanile vastavas ja modifitseeritud ravikavatsuslikus populatsioonis kinnitust pneumokokist

põhjustatud olmetekkeline kopsupõletik ja 182 juhul vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkeline kopsupõletik.

Efektiivsus tõestati uuringuplaanile vastavas populatsioonis esmaste ja teiseste tulemusnäitajate osas (tabel 5).

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus CAPiTA uuringu esmaste ja teiseste tulemusnäitajate osas (uuringuplaanile vastavas populatsioonis)					
Efektiivsuse tulemusnäitaja	Juhud			Vaktsiini efektiivsus (%) (95,2% CI)	p-väärtus
	Kokku	Prevenar 13 rühm	Platseebo rühm		
<i>Esmane tulemusnäitaja</i>					
Esimene kinnitatud vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku episood	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Teisesed tulemusnäitajad</i>					
Esimene kinnitatud baktereemiata kulgeva / mitteinvasiivse vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku episood	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Vaktsiini serotüüpi põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse esimene episood	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

Vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku, baktereemiata kulgeva/mitteinvasiivse pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku ja vaktsiinitüüpi invasiivse pneumokokkhaiguse vastane efektiivne kaitse püsis kogu 4-aastase uuringuperioodi jooksul.

Uuringu eesmärk ei olnud näidata efektiivsust alarühmade kaupa ning 85-aastaste või vanemate uuringu osalejate arv ei olnud piisav, et tõestada efektiivsust selles vanuserühmas.

Post hoc analüüsi kasutati alljärgnevate rahvatervise tulemuste hindamiseks kliinilise olmetekkelise kopsupõletiku vastu (nagu määratletud CAPiTA uuringus ja tuginedes kliinilistele tunnustele, olenemata radioloogilisest infiltraadist või etioloogia kinnitusest): vaktsiini efektiivsus, esinemissageduse vähenemine (*incidence rate reduction*, IRR) ja patsientide arv, keda on vaja vaktsineerida ühe haigusjuhu ennetamiseks (*number needed to vaccinate*, NNV) (tabel 6).

IRR, mida nimetatakse ka vaktsiiniga ennetatava haiguse esinemissageduseks, on vaktsiiniga ennetatava haiguse juhtude arv 100 000 jälgimise inimaasta kohta.

Tabelis 6 näitab NNV, kui palju inimesi peab vaktsineerima ühe kliinilise olmetekkelise kopsupõletiku ennetamiseks.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus kliinilise olmetekkelise kopsupõletiku vastu*							
	Episoodid		Vaktsiini efektiivsus ¹ % (95% CI) (ühepoolne p-väärtus)	Esinemissagedus 100 000 jälgimise inimaasta kohta		IRR ² (95% CI)	NNV ³
	Prevenar 13	Platseebo		Prevenar 13	Platseebo		
Kõikide episoodide analüüs	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Esimese episoodi	1126	1214	7,3	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

analüüs			(-0,4; 14,4) (0,031)				
<p>* Patsiendid, kellel esineb vähemalt 2 järgmist tunnust: köha, mädane röga, kehatemperatuur > 38 °C või < 36,1 °C, kopsupõletik (auskultatoorne leid), leukotsütoos, C-reaktiivne valk > 3 korda üle normi ülempiiri, hüpokseemia ruumiõhu hingamisel hapniku osarõhuga < 60 mmHg.</p> <p>¹ Vaktsiini efektiivsuse arutamiseks kasutati Poissoni juhuslike mõjudega regressioonimudelit.</p> <p>² 100 000 jälgimise inimaasta kohta. IRR arvutati kui esinemissagedus platseeborühmas miinus esinemissagedus vaktsiinirühmas ja oli matemaatiliselt võrdne vaktsiini efektiivsuse ja platseeborühmas esinemissageduse korrutisega.</p> <p>³ Lähtudes kaitse 5-aastasest püsimisest. NNV ei ole määr, vaid näitab juhtude arvu, mis ennetatakse näidatud isikute hulga vaktsineerimise korral. NNV võtab arvesse ka uuringu kestust või kaitse püsimise kestust ja arvutatakse kui 1 jagatuna vaktsiini IRR-i ja kaitse püsimise kestuse (või uuringu kestuse) korrutisega (= 1/(IRR × kestus).</p>							

Immunogeensuse uuringud üle 18-aastastel täiskasvanutel ja eakatel

Täiskasvanud patsientide puhul ei ole teada serotüübi-spetsiifilise pneumokokkide polüsahhariidi IgG-ga seonduva antikeha kontsentratsiooni läviväärtust, mis tagab nakkusevastase kaitse. Kõigis kesketes kliinilistes uuringutes kasutati surrogaatmeetodina serotüübi-spetsiifilist opsonofagotsütoosi analüüsi (OPA), et hinnata vaktsiini potentsiaalset efektiivsust invasiivse pneumokokkhaiguse ja pneumoonia suhtes. Üks kuu pärast iga vaktsineerimist tehtud määramiste alusel arvutati välja OPA tiitri geomeetriselised keskmised (GMT). OPA tiitrid on väljendatud pöördväärtusena suurimast seerumi lahjendusest, mis vähendab pneumokokkide elulemust vähemalt 50% võrra.

Prevenar 13 kesksed uuringud olid kavandatud näitama, et üks kuu pärast vaktsiini manustamist ei ole funktsionaalsete OPA antikehade vastus 13 serotüübi osas halvem (osade serotüüpide osas ka parem) kui reageerimine 12 ühisele serotüübile pärast vaktsineerimist müügiluba omava 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga [serotüübid 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. Reageerimist serotüübile 6A, mis on Prevenar 13-s unikaalne, hinnati spetsiifilise OPA tiitri neljakordse suurenemise alusel võrreldes immuniseerimiseelse tasemega.

Euroopas ja Ameerika Ühendriikides viidi läbi viis kliinilist uuringut, milles hinnati Prevenar 13 immunogeensust erinevates vanusegruppides patsientidel vanuses 18...95 eluaastat. Prevenar 13-ga läbi viidud kliinilistest uuringutest on käesoleval ajal olemas andmed 18-aastaste ja vanemate täiskasvanud patsientide kohta, sealhulgas ka andmed 65-aastaste ja vanemate täiskasvanute kohta, keda oli varem (viie aasta jooksul enne uuringusse lülitamist) vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe või mitme annusega. Kõikidesse uuringutesse lülitati terved täiskasvanud ja normaalse immuunsüsteemi talitlusega stabiilses seisundis täiskasvanud patsiendid, kellel oli tegemist kaasuvate haigustega, mis loovad eelsoodumuse pneumokokkinfektsiooni tekkeks (näiteks kroonilised kardiovaskulaarsed haigused, kroonilised kopsuhaigused, nagu astma, neeruhaigused, diabeet ja kroonilised makshaigused, sealhulgas alkoholist tingitud maksakahjustus), ning patsiendid selliste riskifaktoritega nagu suitsetamine ja alkoholi kuritarvitamine.

Prevenar 13 immunogeensus ja ohutus on tõendatud 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, sealhulgas varem pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud patsientidel.

23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga varem mittevaktsineeritud täiskasvanud 60...64-aastastel täiskasvanutel läbi viidud otseses võrdlevas uuringus manustati uuritavatele üks annus Prevenar 13 või 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Samas uuringus manustati teisele 50...59-aastastele ja teisele 18...49-aastastele täiskasvanute grupele üks annus Prevenar 13.

Tabelis 7 on võrdlevalt esitatud OPA tiitrite geomeetriselised keskmised (GMT) üks kuu pärast vaktsiini manustamist 60...64-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati üks annus Prevenar 13 või 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini ning 50...59-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati üks annus Prevenar 13.

Tabel 7. OPA tiitrite geomeetriselised keskmised 60...64-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati Prevenar 13 või pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini (PPSV23), ning 50...59-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati Prevenar 13 ^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 võrdluses	
	50...59-aastased N=350...384	60...64-aastased N=359...404	60...64-aastased N=367...402	50...59-aastased võrdluses 60...64-aastastega		PPSV23-ga 60...64-aastased	
Serotüüp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% usaldusvahemik)	GMR	(95% usaldusvahemik)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

^a Mittehalvemus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 0,5.

^b Statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 1.

^c Serotüüp 6A[†] osas, mis on Prevenar 13-s unikaalne, oli statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 2.

60...64-aastastel täiskasvanutel olid Prevenar 13 OPA tiitrite geomeetriselised keskmised 12 mõlemale vaktsiinile ühise serotüübi osas mittehalvemad võrreldes 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini OPA tiitrite geomeetriseliste keskmistega. 9 serotüübi puhul olid Prevenar 13 saanud uuritavatel OPA tiitrid statistiliselt olulisel määral kõrgemad.

50...59-aastastel täiskasvanutel olid kõigi 13 serotüübi OPA tiitrite geomeetriselised keskmised Prevenar 13 manustamisel mittehalvemad kui täheldatud immuunvastus Prevenar 13 manustamisele 60...64-aastastel täiskasvanutel. 9 serotüübi osas täheldati annusest sõltuvat immuunvastust, kusjuures 50...59-aastaste grupis oli see statistiliselt olulisel määral kõrgem kui 60...64-aastaste täiskasvanute grupis.

Kõigil 50-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, kes said ühe Prevenar 13 annuse, olid serotüübi 6A OPA tiitrid oluliselt kõrgemad kui vähemalt 60-aastastel täiskasvanutel, kes said ühe annuse 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini.

Üks aasta pärast vaksineerimist Prevenar 13-ga olid OPA tiitrid võrreldes ühe kuuga pärast vaksineerimist langenud, kuid kõigi serotüüpide OPA tiitrid olid kõrgemad kui lähtetasemel:

	OPA tiitrite geomeetriline keskmine lähtetasemel	OPA tiitrite geomeetriline keskmine üks aasta pärast vaksineerimist Prevenar 13-ga
50...59-aastased täiskasvanud, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaksineeritud	5...45	20...1234
60...64-aastased täiskasvanud, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaksineeritud	5...37	19...733

Tabelis 8 on esitatud OPA tiitrite geomeetrilised keskmised (GMT) üks kuu pärast ühekordse annuse Prevenar 13 manustamist 18...49-aastastele võrdluses 60...64-aastastega.

Tabel 8: OPA tiitrite geomeetrilised keskmised täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat ja 60...64 aastat, kellele manustati Prevenar 13^{a,b}				
	18...49-aastased N=836...866	60...64-aastased N=359...404	18...49-aastased võrdluses 60...64-aastastega	
Serotüüp	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Mittehalvumus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 0,5.
^b Statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 1.
^c Suhte usaldusvahemikud saadakse logaritmitud mõõtetulemuste keskmise erinevuse Student-t jaotusel põhinevate usaldusvahemike pöördeisendusel.

18...49-aastastel täiskasvanutel olid kõigi 13 serotüübi OPA tiitrite geomeetrilised keskmised Prevenar 13 manustamisel mittehalvemad kui täheldatud immuunvastus Prevenar 13 manustamisele 60...64-aastastel täiskasvanutel.

Üks aasta pärast vaksineerimist Prevenar 13-ga olid OPA tiitrid langenud võrreldes ühe kuuga pärast vaksineerimist, kuid kõigi serotüüpide OPA tiitrid olid kõrgemad kui lähtetasemel.

	OPA tiitrite geomeetriline keskmine lähtetasemel	OPA tiitrite geomeetriline keskmine üks aasta pärast vaksineerimist Prevenar 13-ga
18...49-aastased täiskasvanud, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaksineeritud	5...186	23...2948

23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga varem vaktsineeritud täiskasvanud Immuunvastuseid Prevenar 13 ja 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele võrreldi otseses võrdlevas uuringus vähemalt 70-aastastel täiskasvanutega, kes vähemalt viie aasta jooksul enne uuringus vaktsineerimist olid saanud ühe annuse pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini.

Tabelis 9 on esitatud võrdlevad andmed OPA tiitrite geomeetrilise keskmise (GMT) kohta üks kuu pärast Prevenar 13 või 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe annuse manustamist vähemalt 70-aastastel täiskasvanutel, keda oli varem vaktsineeritud pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga.

Tabel 9. OPA tiitrite geomeetrilised keskmised pärast Prevenar 13 või 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamist vähemalt 70-aastastel täiskasvanutel, keda oli varem vaktsineeritud pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400...426	PPSV23 N=395...445	Prevenar OPA GMT võrdluses PPSV23-ga	
Serotüüp	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% usaldusvahemik)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

^a Mittehalvemus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 0,5.

^b Statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 1.

^c Serotüüp 6A[†] osas, mis on Prevenar 13-s unikaalne, oli statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 2.

Täiskasvanutel, keda oli vähemalt viie aasta jooksul enne kliinilist uuringut pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud, olid OPA tiitrite geomeetrilised keskmised 12 ühise serotüübi osas Prevenar 13 manustamise järgselt mittehalvemad kui immuunvastus 23-valentsele pneumokokkidevastasele polüsahhariidvaktsiinile. Veelgi enam, nimetatud uuringus täheldati Prevenar 13 manustamisel statistiliselt olulisel määral suuremat immuunvastust 10 serotüübi puhul 12 ühisest serotüübist. Immuunvastus serotüüp 6A osas oli Prevenar 13 manustamise järgselt statistiliselt olulisel määral suurem kui pärast vaktsineerimist 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga.

Üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga vähemalt 70-aastastel täiskasvanutel, keda oli vähemalt viie aasta jooksul enne uuringusse lülitamist vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga, olid OPA tiitrid võrreldes ühe kuuga pärast vaktsineerimist langenud, kuid kõigi serotüüpide OPA tiitrid olid kõrgemad kui lähtetasemel:

	OPA tiitrite geomeetriline keskmine lähtetasemel	OPA tiitrite geomeetriline keskmine üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga
Vähemalt 70-aastased täiskasvanud, keda vähemalt eelneva viie aasta jooksul oli vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga	9...122	18...381

Immuunvastused erirühmadel

Allpool kirjeldatud seisunditega isikutel on pneumokokkhaiguse risk suurenenud. Prevenar 13 puhul leitud antikehade taseme kliiniline tähtsus nendes erirühmades on teadmata.

Sirprakuline aneemia

Prantsusmaal, Itaalias, Ühendkuningriigis, Ameerika Ühendriikides, Liibanonis, Egiptuses ja Saudi Araabias läbiviidud avatud ühe rühmaga uuringus manustati Prevenar 13 kaks annust 6-kuuliste vahedega 158-le sirprakulise aneemiaga lapsele ja noorukile vanuses ≥ 6 kuni < 18 aastat, keda oli varem vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe või kahe annusega vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist. Pärast esimest vaktsineerimist kutsus Prevenar 13 esile antikehade taseme, mis olid nii IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide kui ka OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetuna vaktsineerimiseelse tasemega võrreldes statistiliselt tunduvalt kõrgem. Pärast teist annust olid immuunvastused võrreldavad vastustega pärast esimest annust. Üks aasta pärast teise annuse manustamist olid IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide ja OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetud antikehade tasemed kõrgemad kui enne Prevenar 13 esimese annuse manustamist, välja arvatud IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide serotüüpide 3 ja 5 osas, mis olid numbriliselt ühesugused.

Täiendavad immunogeensuse andmed Prevenari (7-valentne) kohta: sirprakulist aneemiat põdevad lapsed

Prevenari immunogeensust on uuritud avatud mitmekeskuselises uuringus 49-l sirprakulise aneemiaga imikul. Lapsi vaktsineeriti Prevenariga (3 annust ühekuuliste intervallidega alates 2 kuu vanusest) ja 46 neist said 15...18 kuu vanuses ka 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Pärast esmast vaktsineerimist oli 95,6 %-l uuringus osalejatest antikehade tase kõigi seitsme Prevenaris sisalduva serotüübi suhtes vähemalt 0,35 µg/ml. Pärast polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineerimist täheldati nende seitsme serotüübi vastaste antikehade kontsentratsioonide olulist suurenemist, mis näitas immunoloogilise mälu head väljakujunemist.

HIV-infektsioon

Lapsed ja täiskasvanud, keda ei ole varem pneumokokkidevastase vaktsiiniga vaktsineeritud

HIV-i nakatunud lapsed ja täiskasvanud, kellel oli CD4 ≥ 200 rakku/l (keskmine 717,0 rakku/µl), viiruskoormus $< 50\,000$ koopiat/ml (keskmine 2090,0 koopiat/ml) ja kellel ei esinenud AIDS-iga seotud ägedat haigust ning keda ei olnud varem pneumokokkidevastase vaktsiiniga vaktsineeritud, said 3 Prevenar 13 annust. Üldiste soovitude kohaselt manustati hiljem üks annus 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Vaktsiinid manustati 1-kuuliste intervallidega. Immuunvastuseid hinnati 259...270 hinnataval isikul ligikaudu 1 kuu pärast vaktsiini iga annuse manustamist. Pärast Prevenar 13 esimest annust leiti IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide ja OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetud antikehade tasemed, mis olid statistiliselt oluliselt kõrgemad võrreldes vaktsineerimiseelsete tasemetega. Pärast Prevenar 13 teise ja kolmanda annuse manustamist olid immuunvastused sarnased või suuremad kui pärast esimese annuse manustamist.

Täiskasvanud, keda on varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud

HIV-infektsiooniga täiskasvanutele vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli CD4 ≥ 200 rakku/µl (keskmine 609,1 rakku/µl) ja viiruskoormus $< 50\,000$ koopiat/ml (keskmine 330,6 koopiat/ml) ning puudus aktiivne AIDS-iga seotud haigus ja keda oli varem vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase

polüsahhariidvaktsiiniga, mida oli manustatud vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist, manustati 3 annust Prevenar 13 – uuringusse kaasamisel, 6 kuu ja 12 kuu möödumisel Prevenar 13 esimesest annusest. Immuunvastuseid hinnati 231...255 hinnataval isikul ligikaudu 1 kuu pärast iga Prevenar 13 annuse manustamist. Pärast esimest annust kutsus Prevenar 13 esile antikehade taseme, mis olid nii IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide kui ka OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetuna vaktsineerimiseelse tasemega võrreldes statistiliselt tunduvalt kõrgem. Pärast Prevenar 13 teist ja kolmandat annust olid immuunvastused esimese annuse järgsetega võrreldavad või suuremad. Uuringus said 162 isikut ühe eelneva 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini annuse, 143 isikut said kaks eelnevat ja 26 isikut rohkem kui kaks eelnevat pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini annust. Kaks või rohkem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini eelnevat annust saanud uuringus osalejatel oli immuunvastus sarnane ühe eelneva annuse saanute immuunvastusega.

Hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaat

Üle 2-aastased lapsed ja täiskasvanud, kellel on allogeenne hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaat (HTT) ja põhihaiguse täielik hematogeenne remissioon või väga hea osaline remissioon lümfoomi ja müeloomi puhul, said Prevenar 13 kolm annust vähemalt 1-kuuliste intervallidega annuste vahel. Esimene annus manustati 3...6 kuud pärast HTT-d. Prevenar 13 neljas (revaktsineerimise) annus manustati 6 kuud pärast kolmanda annuse manustamist. Üldiste soovitude kohaselt manustati üks annus 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini 1 kuu pärast Prevenar 13 neljandat annust. Immuunvastuseid hinnati IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide järgi 168...211 hinnataval isikul ligikaudu 1 kuu pärast vaktsineerimist. Prevenar 13 kutsus esile kõrgema antikehade taseme pärast Prevenar 13 iga annuse manustamist. Pärast Prevenar 13 neljanda annuse manustamist olid immuunvastused kõigi serotüüpide korral oluliselt suuremad võrreldes kolmanda annuse manustamise järgsete tulemustega. Funktsionaalseid antikehade tiitreid (OPA-tiitrid) selles uuringus ei mõõdetud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduva manustamise toksilisuse, lokaalse talutavuse, reproduktsioonitoksilisuse ja arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Merevaikhape
Polüsorbaat 80
Süstevesi

Adjuvandi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Prevenar 13 on stabiilne neli ööpäeva temperatuuril kuni 25 °C. Selle aja möödumisel tuleb Prevenar 13 kas ära kasutada või ära visata. Need andmed on vajalikud tervishoiutöötajatele juhendamaks ajutiste temperatuuri kõikumiste korral.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml süstesuspensiooni (I tüüpi klaasist) süstlis, millel on lateksivabast klorobutüülkummist kolvikork ja lateksivabast isopreen-bromobutüülkummist kaitsev otsakork.

Pakendites on 1, 10 ja 50 süstlit, nõelaga või ilma.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Säilitamisel võib täheldada valget sadet ja selget pealmist vedelikukihti. See ei viita kasutamiskõlbmatusele.

Enne süstlast õhu väljalaskmist tuleb vaktsiini hoolikalt loksutada, et tekiks valge homogeenne suspensioon, ja enne manustamist tuleb seda visuaalselt kontrollida osakeste sisaldumise ja/või füüsikaliste omaduste muutuse suhtes. Ärge kasutage, kui sisu ei vasta kirjeldusele.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. detsember 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prevenar 13 süstesuspensioon üheannuselises viaalis
pneumokokkidevastane konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (13-valentne, adsorbeeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

pneumokoki serotüübi 1 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 3 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 4 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 5 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 6A ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 6B ¹ kapsli polüsahhariidi	4,4 µg
pneumokoki serotüübi 7F ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 9V ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 14 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 18C ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 19A ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 19F ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 23F ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg

¹Konjugeeritud CRM₁₉₇ kandjavalguga, adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile.

Üks annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu 32 µg CRM₁₉₇ kandjavalgu ja 0,125 mg alumiiniumi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon üheannuselises viaalis.
Vaktsiin on valge homogeenne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

6 nädala kuni 17 aasta vanuste imikute, laste ja noorukite aktiivne vaksineerimine *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku vastu.

Üle 18-aastaste täiskasvanute ja eakate inimeste aktiivne vaksineerimine *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse ja kopsupõletiku vastu.

Teave pneumokoki spetsiifiliste serotüüpide vastase kaitse kohta on esitatud lõikudes 4.4 ja 5.1.

Prevenar 13 kasutamine tuleb määrata kindlaks ametlike soovitude põhjal, arvestades invasiivse haiguse ja kopsupõletiku riski eri vanuserühmadele, kaasuvaid haigusi ja serotüübi epidemioloogiat erinevates geograafilistes piirkondades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Prevenar 13 vaksineerimise ajakava peab põhinema ametlikel soovitudel.

Annustamine

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Prevenar 13 esimese annuse saanud imikutel on soovitatav vaksineerimiskuur Prevenar 13-ga lõpule viia.

6 nädala kuni 6 kuu vanused imikud

Kolmeannuseline esmane vaksineerimine

Soovitatav vaksineerimisskeem koosneb neljast 0,5 ml annusest. Imikute esmane vaksineerimine koosneb kolmest annusest, millest esimene manustatakse tavaliselt 2 kuu vanuses, jättes annuste vahele vähemalt 1-kuulise intervalli. Esimese annuse võib manustada juba kuue nädala vanuselt. Neljas (revaksineerimis)annus on soovitatav manustada 11 kuni 15 kuu vanuselt.

Kaheannuseline esmane vaksineerimine

Kui Prevenar 13 manustatakse imikute rutiinse vaksineerimisprogrammi raames, võib kasutada ka kolmest 0,5 ml annusest koosnevat ajakava. Esimese annuse võib manustada alates 2 kuu vanusest ja teise annuse 2 kuud hiljem. Kolmas (revaksineerimis)annus on soovitatav manustada 11 kuni 15 kuu vanuselt (vt lõik 5.1).

Enneaegsed imikud (< 37 rasedusnädalat)

Enneaegsete imikute soovitatav vaksineerimisskeem koosneb neljast 0,5 ml annusest. Imiku esmane vaksineerimine koosneb kolmest annusest, millest esimene manustatakse 2 kuu vanusele lapsele ja annuste vahele jäetakse vähemalt 1 kuu. Esimese annuse võib manustada juba kuue nädala vanuses. Neljas annus (revaksineerimisannus) on soovitatav manustada 11...15 kuu vanusele lapsele (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Vaksineerimata imikud ja ≥ 7 kuu vanused lapsed

7...11 kuu vanused imikud

Kaks 0,5 ml annust, vähemalt 1-kuulise intervalliga annuste vahel. Kolmas annus on soovitatav manustada teisel eluaastal.

12...23 kuu vanused lapsed

Kaks 0,5 ml annust, vähemalt 2-kuulise intervalliga annuste vahel (vt lõik 5.1).

2...17-aastased lapsed ja noorukid

Üks ühekordne 0,5 ml annus.

Prevenar 13 vaksineerimise ajakava eelnevalt (7-valentse) Prevenariga (*Streptococcus pneumoniae* serotüübid 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F) vaksineeritud imikutel ja lastel

Prevenar 13 sisaldab samu 7 serotüüpi kui Prevenar ning selles on kasutatud sama kandjavaliku CRM₁₉₇.

Kui imikul või lapsel on alustatud vaksineerimist Prevenariga, võib tema ajakavas igal ajal Prevenar 13-le üle minna.

7-valentse Prevenariga täielikult immuniseeritud lapsed (vanuses 12...59 kuud)

Lapsed, keda on eelnevalt täielikult immuniseeritud 7-valentse Prevenariga, peaksid saama ühe annuse 0,5 ml Prevenar 13-t, et kutsuda esile immuunvastus täiendavale kuuetele serotüübile. Prevenar 13

annus tuleb manustada mitte varem kui 8 nädalat pärast viimase 7-valentse Prevenari annuse saamist (vt lõik 5.1).

5...17-aastased lapsed ja noorukid

5...17-aastased lapsed võivad saada ühekordse Prevenar 13 annuse, kui neid on eelnevalt vaktsineeritud ühe või mitme Prevenari annusega. Prevenar 13 annuse peab manustama vähemalt 8 nädalat pärast viimase Prevenar (7-valentse) annuse manustamist (vt lõik 5.1).

Üle 18-aastased täiskasvanud ja eakad

Üks ühekordne annus.

Revaktsineerimise vajadus Prevenar 13 täiendava annusega ei ole tõestatud.

Sõltumata pneumokokkidevastase vaktsineerimise staatusest, tuleb sel juhul, kui 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini kasutamist peetakse vajalikuks, manustada Prevenar 13 esimesena (vt lõik 5.1).

Erirühmad

Isikud, kellel esineb invasiivse pneumokokkhaiguse teket soodustav seisund (nt sirprakuline aneemia või HIV-infektsioon), sealhulgas need, keda varem on 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe või mitme annusega vaktsineeritud, võivad saada vähemalt ühe Prevenar 13 annuse (vt lõik 5.1).

Isikutel, kellele on tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon (HTT), koosneb soovitatav immuniseerimistsükkel neljast Prevenar 13 annusest, millest igaüks on 0,5 ml. Esimene tsükkel koosneb kolmes annusest, millest esimene annus antakse 3...6 kuud pärast HTT-d ja annuste vahel on vähemalt 1-kuuline intervall. Neljas (revaktsineerimise) annus soovitatakse manustada 6 kuud pärast kolmandat annust (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Vaktsiini manustatakse intramuskulaarse süstina. Eelistada tuleks imikutel reie anterolateraalset külge (*m. vastus lateralis*) või lastel ja täiskasvanutel õlavarre deltalihast.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või difteeria toksoidi suhtes.

Nagu teistegi vaktsiinide puhul, tuleb ägeda raskekujulise, palavikuga kulgeva haiguse puhul Prevenar 13 manustamine edasi lükata. Vähemolulise infektsiooni, näiteks nohu puhul, ei ole vaktsineerimise edasilükkamine vajalik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Prevenar 13 ei tohi manustada intravaskulaarselt.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vastav meditsiiniline abi ja järelevalve olema alati kohe kättesaadav juhuks, kui pärast vaktsiini manustamist tekib harvaesinev anafülaktiline reaktsioon.

Seda vaktsiini ei tohi manustada intramuskulaarse süstina isikutele, kellel on trombotsütopeenia või muu hüübimishäire, mille puhul intramuskulaarne süstimine on vastunäidustatud, kuid võib manustada subkutaanselt, kui ravist oodatav kasu ületab kindlalt võimaliku ohu (vt lõik 5.1).

Prevenar 13 kaitseb ainult vaktsiinis sisalduvate *Streptococcus pneumoniae* serotüüpide vastu ega kaitse muude invasiivset haigust, kopsupõletikku või keskkõrvapõletikku põhjustavate mikroorganismide vastu. Nagu teisedki vaktsiinid, ei pruugi Prevenar 13 kaitsta pneumokokist

põhjustatud haiguste vastu kõiki vaksineeritud isikuid. Kõige uuema epidemioloogilise teabe saamiseks tuleb konsulteerida vastava riikliku organisatsiooniga.

Nõrgenenud immuunvastus aktiivsele immuniseerimisele võib tekkida pärstid immuunsüsteemiga isikutel, tingituna kas immunosupressiivsest ravist, geenidefektist, HIV-infektsioonist või muust põhjusest.

Ohutuse ja immunogeensuse kohta sirprakulise aneemiaga, HIV-infektsiooniga või hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga isikutel on andmed piiratud (vt lõik 5.1). Puuduvad andmed Prevenar 13 ohutuse ja immunogeensuse kohta teistes spetsiifilistes immuunpuudulikkusega isikute gruppides (nt pahaloomulised kasvaja või nefrootiline sündroom) ning vaksineerimist tuleb kaaluda iga juhtumi puhul eraldi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Kliinilistes uuringutes kutsus Prevenar 13 esile immuunvastuse kõigile kolmeteistkümnele vaktsiinis sisalduvale serotüübile. Pärast revaksineerimisannust immuunvastuse tase serotüübi 3 suhtes imikuea vaksineerimise järgse tasemega võrreldes ei suurenenud; selle leiu kliiniline asjakohasus serotüübi 3 suhtes immunoloogilise mälu esilekutsumise suhtes ei ole teada (vt lõik 5.1).

Funktsionaalsete antikehade teke (OPA tiitrid $\geq 1:8$) serotüüpide 1, 3 ja 5 suhtes oli proportsionaalselt kõrge. OPA tiitrite geomeetriselised keskmised olid aga madalamad kui vaktsiini ülejäänud täiendavate serotüüpide suhtes; selle leiu kliiniline asjakohasus kaitse efektiivsuse suhtes ei ole teada (vt lõik 5.1).

Piiratud andmed on näidanud, et 7-valentne Prevenar (esmasel vaksineerimisel kolme annusega) kutsus sirprakulise aneemiaga väikelastel esile vastuvõtava immuunvastuse, kusjuures selle ohutusprofiil sarnaneb kõrge riskita rühmades täheldatud profiiliga (vt lõik 5.1).

Alla 2 aasta vanuseid lapsi tuleb vaksineerida nende vanusega sobiva Prevenar 13 ajakava järgi (vt lõik 4.2). Pneumokokkidevastase konjugeeritud vaktsiini kasutamine ei asenda 23-valentsete pneumokokkidevastaste polüsahhariidvaktsiinide kasutamist ≥ 2 aasta vanustel lastel haigusseisunditega (nt sirprakuline aneemia, asplenia, HIV-infektsioon, krooniline haigus või immuunpuudulikkus), mille puhul risk haigestuda *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivsetesse haigustesse on suurenenud. Kui see on soovitatav, peaks kõrge riskiga ≥ 24 kuu vanuseid lapsi, keda on varem vaksineeritud Prevenar 13-ga, vaksineerima 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga. Intervall 13-valentse pneumokokkidevastase konjugeeritud vaktsiini (Prevenar 13) ja 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamise vahel ei tohi olla vähem kui 8 nädalat. Puuduvad andmed selle kohta, kas 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini kasutamine eelnevalt vaksineerimata või Prevenar 13-ga vaksineeritud lastel võib põhjustada ebapiisavat immuunvastust Prevenar 13 järgmiste annuste suhtes.

Esmase vaksineerimiskuuri manustamisel väga enneaegsetele imikutele (sündinud ≤ 28 rasedusnädalal), eriti varasema respiratoorse ebaküpsuse korral, tuleb arvesse võtta apnoe riski ja 48...72 tundi kestva respiratoorse jälgimise vajadust. Kuna vaksineerimisest tulenev kasu selles imikute rühmas on suur, ei tohiks vaksineerimisest loobuda ega seda edasi lükata.

Vaktsiini serotüübid kaitsevad keskkõrvapõletiku vastu vähem kui invasiivse haiguse vastu. Kuna keskkõrvapõletikku põhjustavad ka paljud muud organismid peale vaktsiinis sisalduvate pneumokoki serotüüpide, kaitseb vaktsiin kõigi keskkõrvapõletike vastu vähe (vt lõik 5.1).

Prevenar 13 manustamisel koos Infanrix hexaga (DTPa HBV-IPV/Hib) on febrilsete reaktsioonide esinemissagedus samasugune, nagu on täheldatud Prevenari (7-valentne) manustamisel koos Infanrix hexaga (vt lõik 4.8). Prevenar 13 ja Infanrix hexa kooskasutamisel on täheldatud krampide (koos

palavikuga või ilma) ja hüpotoonilise hüperaktiivse episoodi esinemissageduste suurenemist (vt lõik 4.8).

Palavikuvastase raviga tuleb alustada vastavalt kohalikele ravijuhistele laste puhul, kellel on krampidega kulgev haigus või kellel on esinenud febriliseid krambihooe, ning kõikide laste puhul, kellele manustatakse Prevenar 13 samaaegselt täisrakulise läkakõha vaktsiini.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt koos ükskõik millise vaktsiinantigeeniga, kas ühevalentsete või kombineeritud vaktsiinidena: difteeria, teetanus, atsellulaarne või täisrakuline läkakõha vaktsiin, *Haemophilus influenzae* tüüp b, inaktiveeritud poliomüeliidivaktsiin, B-hepatiit (Infanrix Hexa kohta vt lõik 4.4), meningokoki serogrupp C, leetrid, mumps, punetised, tuulerõuged ja rotaviiruse vaktsiin.

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt ka teetanustoksoidi konjugeeritud meningokoki serogruppide A, C, W ja Y polüsahhariidvaktsiiniga 12...23 kuu vanustele lastele, keda on eelnevalt adekvaatselt Prevenar 13-ga vaktsineeritud (vastavalt kohalikele kehtivatele immuniseerimisjuhistele).

Andmed turuletulekujärgsest kliinilisest uuringust, kus hinnati palavikuvastaste ravimite (ibuprofeen ja paratsetamool) profülaktilise kasutamise mõju immuunvastusele Prevenar 13 suhtes viitavad sellele, et paratsetamooli samaaegne või vaktsineerimisega samal päeval manustamine võib vähendada imikuea vaktsineerimise järgset immuunvastust Prevenar 13-le. Immuunvastused 12 kuu vanuselt manustatud revaktsineerimisannusele jäid mõjutamata. Antud leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat

Hetkel puuduvad andmed kasutamise kohta samaaegselt teiste vaktsiinidega.

Täiskasvanud vanuses 18...49 aastat

Puuduvad andmed kasutamise kohta samaaegselt teiste vaktsiinidega.

Täiskasvanud vanuses 50 aastat ja vanemad

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt hooajalise kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV).

Kahes uuringus, mis viidi läbi 50...59-aastastel ja 65-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, näidati, et Prevenar 13 võib manustada samaaegselt koos kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV). Vastused kõigile kolmele TIV antigeenile olid sarnased, kui TIV-i manustati üksi või koos Prevenar 13-ga.

Prevenar 13 manustamisel samaaegselt kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV) olid immuunvastused Prevenar 13-le madalamad kui ainult Prevenar 13 manustamisel, kuid pikajaline toime antikehade tasemetele vereringes puudus.

Kolmandas uuringus täiskasvanutega vanuses 50...93 aastat näidati, et Prevenar 13 võib manustada samaaegselt hooajalise neljavalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (*Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine, QIV*). Immuunvastused kõigile neljale QIV tüvele ei olnud halvemad Prevenar 13 ja QIV samaaegsel manustamisel kui ainult QIV manustamisel.

Immuunvastused Prevenar 13-le ei olnud halvemad Prevenar 13 ja QIV samaaegsel manustamisel kui ainult Prevenar 13 manustamisel. Kolmevalentsete vaktsiinidega samaaegsel manustamisel olid immuunvastused mõnede pneumokoki serotüüpidele nõrgemad kui mõlema vaktsiini samaaegsel manustamisel.

Samaaegset kasutamist teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

Erinevaid süstitavaid vaktsiine tuleb manustada alati erinevatesse vaktsineerimiskohtadesse.

Prevenar 13 ja 23-valentse polüsahhariidvaktsiini samaaegset manustamist ei ole uuritud. Kliinilistes uuringutes, milles Prevenar 13 manustati üks aasta pärast 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamist, olid immuunvastused kõigi serotüüpide osas madalamad kui Prevenar 13 manustamisel patsientidele, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga immuniseeritud. Antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed 13-valentse pneumokokkidevastase konjugeeritud vaktsiini kasutamise kohta rasedatel. Seetõttu tuleb vältida Prevenar 13 kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas 13-valentne pneumokokkidevastane konjugeeritud vaktsiin eritub rinnapiima.

Fertiilsus

Katseloomadel läbi viidud uuringud ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Prevenar 13 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed“ mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Turuletulekujärgsete kõrvaltoimete esinemissageduse analüüs, milles võrreldi rühma, kellele manustati Prevenar 13 koos Infanrix Hexaga selle rühmaga, kellele manustati ainult Prevenar 13, viitavad krampide (koos palavikuga või ilma) ja hüpotoonilise hüporeaktiivse episoodi riski võimalikule suurenemisele.

Järgmises lõigus on loetletud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimed kõikides vanuserühmades organsüsteemide ja esinemissageduse kahanemisarjekorral alusel. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Vaktsiini ohutust hinnati kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles 4429 tervele imikule manustati alates 6 nädala vanusest esmasel vaktsineerimisel 14 267 annust ja 11...16 kuu vanuses revaktsineerimisannus. Kõikides uuringutes imikutega manustati Prevenar 13 samaaegselt rutiinsete pediatriliste vaktsiinidega (vt lõik 4.5).

Ohutust hinnati ka 354 varem vaktsineerimata lapsel (7 kuu kuni 5 aasta vanuses).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lastel vanuses 6 nädalat kuni 5 aastat olid reaktsioonid vaktsineerimiskohal, palavik, ärrituvus, isu vähenemine ja unevajaduse suurenemine ja/või vähenemine.

Kliinilises uuringus imikutel, keda vaktsineeriti 2, 3 ja 4 kuu vanuses, teatati palavikust $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ sagedamini imikutel, keda vaktsineeriti Prevenariga (7-valentne) samaaegselt koos Infanrix hexaga (28,3...42,3%), kui imikutel, keda vaktsineeriti ainult Infanrix hexaga (15,6...23,1%). Pärast revaktsineerimisannust 12 kuni 15 kuu vanuses esines $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ palavikku 50% nendest imikutest, kes said Prevenari (7-valentne) ja Infanrix hexat korraga, võrreldes 33,6%-ga imikutest, kes said ainult Infanrix hexat. Need reaktsioonid olid enamjaolt möödukad ($39\text{ }^{\circ}\text{C}$ või alla selle) ja mööduvad.

Esmase vaktsineerimise ajal Prevenar 13-ga esines vaktsineerimiskoha reaktsioone üle 12 kuu vanustel lastel sagedamini kui imikutel.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Prevenar 13 ohutusprofiil kliinilistes uuringutes sarnanes Prevenariga. Järgmised sagedused põhinevad kõrvaltoimetel, mida hinnati kliinilistes uuringutes Prevenar 13-ga:

Immuunsüsteemi häired:

Harv: ülitundlikkusreaktsioon, sh näoturse, düspnoe, bronhospasm

Närvisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: krambid (sealhulgas febrilsed krambid)

Harv: hüpotooniline-hüporeaktiivne episood

Seedetrakti häired:

Väga sage: isu vähenemine

Sage: oksendamine; diarröa

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: lööve

Aeg-ajalt: nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: pürekia; ärrituvus; erütem, kõvenemine/turse või valu/valulikkus vaktsineerimiskohal; unisus; unehäired erütem või kõvenemine/paistetus vaktsineerimiskohal 2,5 cm...7,0 cm (pärast revaktsineerimisannust ja vanematel lastel [2...5-aastased])

Sage: pürekia $> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$; liigutuste piiratus vaktsineerimiskohal (valu tõttu); erütem või kõvenemine/paistetus vaktsineerimiskohal 2,5 cm...7,0 cm (pärast imikueas vaktsineerimist)

Aeg-ajalt: erütem, paistetus/kõvenemine vaktsineerimiskohal $> 7,0\text{ cm}$; nutmine.

Lisainformatsioon erirühmade kohta:

Apnoe väga enneaegsetel imikutel (sündinud ≤ 28 . rasedusnädalal) (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat

Ohutust hinnati 592 lapsel (294 lapsel vanuses 5...10 aastat, keda oli varem immuniseeritud vähemalt ühe annuse Prevenariga ning 298 lapsel vanuses 10...17 aastat, kes ei olnud saanud pneumokokkidevastast vaktsiini).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat olid:

Närvisüsteemi häired:

Sage: peavalud

Seedetrakti häired:

Väga sage: isu vähenemine

Sage: oksendamine; kõhulahtisus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: lööve; nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: ärrituvus; erüteem vaktsineerimiskohal; kõvenemine/turse või valu/valulikkus; unisus; unehäired; hellus vaktsineerimiskohal (avaldub liigutustega)

Sage: pürektsia.

Selles vanusegrupis võivad esineda ka need kõrvaltoimed, mida on eelnevalt täheldatud 6 nädala kuni 5 aasta vanustel imikutel ja lastel, kuid mis seoses väikese katsealuste arvuga ei ilmnenu selle uuringu käigus.

Lisateave erirühmade kohta

Sirprakulise aneemia, HIV-infektsiooni või hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga lastel ja noorukitel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, välja arvatud see, et peavalu, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, väsimus, artralgia ja müalgia olid väga sagedased kõrvaltoimed.

Üle 18-aastased täiskasvanud ja eakad

Ohutust hinnati 7 kliinilises uuringus, mis hõlmasid 91 593 täiskasvanud patsienti vanuses 18...101 eluaastat. Prevenar 13 manustati 48 806 täiskasvanule, neist 2616 (5,4%) olid vanuses 50...64 eluaastat ja 45 291 (92,8%) olid vanuses 65 aastat või vanemad. Üks 7 uuringust hõlmas täiskasvanuid (n = 899) vanuses 18...49 aastat, kellele manustati Prevenar 13 ja keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud. Prevenar 13 saanud täiskasvanud patsientidest 1916 olid vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vähemalt kolm aastat enne uuringut ja 46 890 patsienti ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud.

Väiksemat kõrvaltoimete esinemissagedust seostati kõrgema vanusega; üle 65-aastastel täiskasvanutel (sõltumata varasemast pneumokokkidevastase vaktsineerimise staatusest) täheldati vähem kõrvaltoimeid võrreldes nooremate täiskasvanutega, kusjuures kõrvaltoimed esinesid üldiselt kõige sagedamini noorimatel täiskasvanutel vanuses 18...29 aastat.

Üldiselt olid kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad kõikides gruppides sarnased, väljaarvatud oksendamine, mis oli väga sage ($\geq 1/10$) täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) kõikides teistes vanusegruppides ning pürektsia, mis oli väga sage kõrvaltoime täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat ja sage kõikides teistes vanusegruppides. Tõsine vaktsineerimiskoha valu/hellus ja tõsine käte liigutuste piiratus esines väga sagedase kõrvaltoimena täiskasvanutel vanuses 18...39 aastat ja sagedasena kõikides teistes vanusegruppides.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Kuues uuringus hinnati pärast vaktsineerimist igapäevaselt 14 päeva vältel ja ühes uuringus 7 päeva vältel suunatult lokaalseid reaktsioone ja süsteemseid kõrvaltoimeid. Alljärgnevad esinemissagedused põhinevad kõrvaltoimetel, mida hinnati Prevenar 13 kliinilistes uuringutes täiskasvanutel:

Ainevahetus ja toitumishäired:

Väga sage: isu vähenemine

Närvisüsteemi häired:

Väga sage: peavalud

Seedetrakti häired:

Väga sage: diarröa; oksendamine (täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat)

Sage: oksendamine (täiskasvanutel vanuses 50 aastat ja vanemad)

Aeg-ajalt: iiveldus

Immuunsüsteemi häired:

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas näotursee, düspnoe, bronhospasm

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Väga sage: lööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage : külmavärinad; kurnatus; erüteem vaksineerimiskohal; kõvenemine/paistetus vaksineerimiskohal; valu/hellus vaksineerimiskohal (tõsine valu/hellus vaksineerimiskohal täiskasvanutel vanuses 18...39 aastat); käte liigutuste piiratus (tõsine käte liigutuste piiratus täiskasvanutel vanuses 18...39 aastat)
Sage: pürektsia (väga sage täiskasvanutel vanuses 18...29 aastat)
Aeg-ajalt: lümfadenopaatiat lokaliseerunud vaksineerimiskohapiirkonda

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

Väga sage: liigesevalu; lihasevalu.

Kokkuvõttes ei täheldatud Prevenar 13 manustamisel täiskasvanud patsientidele erinevust kõrvaltoimete esinemissageduses sõltuvalt sellest, kas patsiente oli varem vaksineeritud pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiiniga või mitte.

Lisateave erirühmade kohta

HIV-infektsiooniga täiskasvanutel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, välja arvatud see, et palavik ja oksendamine olid väga sagedased ja iiveldus sage.

Täiskasvanutel, kellele on tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon, on samasuguse esinemissagedusega kõrvaltoimed, välja arvatud palavik ja oksendamine, mis olid väga sagedased.

Prevenar 13 manustamisel koos kolmevalentse inaktiveeritud gripivaksiiniga (TIV) täheldati ainult TIV-i manustamisega või ainult Prevenar 13 manustamisega võrreldes mõne suunatud otsitud süsteemse reaktsiooni suuremat esinemissagedust (esimesel juhul peavalu, külmavärinad, lööve, söögiisu vähenemine, liigese- ja lihasevalu ning teisel juhul peavalu, kurnatus, külmavärinad, söögiisu vähenemine ja liigesevalu).

Prevenar 13 turuletulekujärgsel perioodil esinenud kõrvaltoimed

Järgmisi loetakse Prevenar 13 kõrvaltoimeteks. Kuna need kõrvaltoimed pärinevad spontaanestest teadetest, mille sagedust ei ole võimalik määratleda, tuleb käsitleda neid kui teadmata sagedusega.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

lümfadenopaatiat (lokaliseerunud vaksineerimiskoha piirkonda)

Immuunsüsteemi häired:

anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, sealhulgas šokk; angioödem

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

multiformne erüteem

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

nõgestõbi vaksineerimiskohal; dermatiit vaksineerimiskohal; kihelus vaksineerimiskohal; õhetus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kuna Prevenar 13 turustatakse üheannuselistes viaalides, on üleannustamine ebatõenäoline. Siiski on Prevenar 13 üleannustamist esinenud imikutel ja lastel järgnevate annuste soovitatud intervallist varasema manustamisena. Üleannustamisel esinenud kõrvaltoimed on üldjuhul samad, mida on teatatud Prevenar 13 soovitusliku pediatrilise ajakava järgimisel manustatud annuste puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, pneumokokkidevastased vaktsiinid; ATC-kood: J07AL02

Prevenar 13 sisaldab 7 pneumokoki kapsli polüsahhariidi, mida sisaldab ka Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ning lisaks veel 6 polüsahhariidi (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), mis on kõik konjugeeritud CRM₁₉₇ kandjavalguga.

Haiguskoormus

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Serotüüpide jälgimise põhjal Euroopas enne Prevenari kasutuselevõtmist hõlmab Prevenar 13 hinnangute kohaselt 73...100% (olenevalt riigist) serotüüpidest, mis kutsuvad alla 5-aastastel lastel esile pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse. Selles vanuserühmas põhjustavad serotüübid 1, 3, 5, 6A, 7F ja 19A olenevalt riigist, uuritud ajavahemikust ja Prevenari kasutamisest 15,6% kuni 59,7% invasiivsetest haigustest.

Äge keskkõrvapõletik on erinevate etioloogiatega levinud lastehaigus. Bakterid võivad põhjustada 60...70% ägeda keskkõrvapõletiku kliinilistest episoodidest. *S. pneumoniae* on kogu maailmas üks levinumaid bakteriaalse ägeda keskkõrvapõletiku põhjustajaid.

Prevenar 13 hõlmab hinnanguliselt üle 90% neist serotüüpidest, mis tekitavad antimikroobsete ainete suhtes resistentseid pneumokokist põhjustatud invasiivseid haigusi.

6...17 aasta vanused lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat on pneumokokist põhjustatud haiguste esinemissagedus väike, kuid siiski on teatud kaasuvate haiguste puhul suurenenud haigestumise ja suremuse risk.

Üle 18-aastased täiskasvanud ja eakad

Pneumokokist põhjustatud haiguste kõige sagedasem kliiniline avaldumisvorm täiskasvanutel on kopsupõletik.

Olmetekkelise kopsupõletiku ja invasiivse pneumokokkhaiguse esinemissagedus Euroopas riigiti erineb, suureneb vanuses üle 50 aasta ja on suurim isikutel vanuses ≥ 65 aastat. *S. pneumoniae* on olmetekkelise kopsupõletiku kõige sagedasem põhjus ja hinnanguliselt tuleneb sellest ligikaudu 30% kõikidest olmetekkelise kopsupõletiku juhtumitest, mille puhul arenenud riikides on täiskasvanud vajanud hospitaliseerimist.

Invasiivse pneumokokkhaiguse kõige sagedasemad avaldumisvormid täiskasvanutel on baktereemiaga kulgev kopsupõletik (ligikaudu 80% invasiivse pneumokokkhaiguse juhtudest täiskasvanutel), ebaselge algkoldega baktereemia ja meningiit. Jälgimisuuringute andmetel, mis toimusid pärast Prevenari juurutamist, kuid enne Prevenar 13 juurutamist lapsea vaktsineerimisprogrammi, võivad Prevenar 13-s olevad pneumokokkide serotüübid põhjustada vähemalt 50...76% (sõltuvalt riigist) kõigist invasiivse pneumokoki poolt põhjustatud haiguse juhtudest täiskasvanutel.

Olmetekkelise kopsupõletiku ja invasiivse pneumokokkhaiguse tekkerisk on suurenenud ka olemasolevate krooniliste haigustega täiskasvanutel, eriti nendel, kellel on anatoomiline või funktsionaalne asplenia, diabeet, astma, krooniline südame-veresoonkonna-, kopsu-, neeru- või maksahaigus, ning on kõige suurem immuunosupresseeritud isikutel, näiteks pahaloomuliste hematoloogiliste haiguste või HIV-infektsiooni korral.

Prevenar 13 immunogeensuse kliinilised uuringud imikutel, lastel ja noorukitel

Prevenar 13 efektiivsust kaitsmisel pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse vastu ei ole hinnatud. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitustest lähtudes on hinnangud pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse vastase potentsiaalse efektiivsuse hindamisele imikutel ja väikelastel põhinenud Prevenar 13 ja Prevenari, mille kaitse efektiivsus on tõestatud, seitsmele ühisele serotüübile tekkinud immuunvastuste võrdlemisel (Prevenari (7-valentne) efektiivsuse kohta imikutel ja lastel vt allpool). Mõõdeti ka 6 täiendavale serotüübile tekkinud immuunvastuseid.

Immuunvastused pärast imikute esmast kolmeannuselist vaktsineerimist

Mitmes Euroopa riigis ja USAs on läbi viidud kliinilisi uuringuid erinevate vaktsineerimise ajakavadega, sealhulgas kaks randomiseeritud samaväärsusuuringut (Saksamaal 2-, 3- ja 4-kuulise esmase vaktsineerimisena [006] ja USAs 2-, 4- ja 6-kuulise esmase vaktsineerimisena [004]). Pneumokokkidevastaseid immuunvastuseid võrreldi neis kahes uuringus samaväärsuse kriteeriumide alusel, sealhulgas võrreldi isikute osakaalu, kellel oli seerumis polüsahhariidi serotüübi vastase spetsiifilise IgG tase $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ühe kuu möödumisel esmasest vaktsineerimisest ning IgG kontsentratsioonide geomeetrilisi keskmisi (ELISA GMC); peale selle võrreldi funktsionaalsete antikehade tiitrit (OPA) Prevenar 13 ja Prevenari kasutanud uuringus osalejatel. Kuue täiendava serotüübi puhul võrreldi neid väärtusi väikseima ravivastusega, mis tekib seitsmele ühisele serotüübile Prevenari saavatel isikutel.

Immuunvastuste samaväärsuse võrdlus uuringus 006 lähtudes polüsahhariidivastase IgG kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ saavutanud imikute osakaalust on esitatud tabelis 1. Uuringu 004 tulemused olid sellega sarnased. Prevenar 13 samaväärsust (rühmade immuunvastusega $0,35 \mu\text{g/ml}$ uuringus osalejate osakaalude vahe 95% usaldusvahemiku alampiir oli $> -10\%$) tõestati kõigi 7 ühise serotüübi suhtes, välja arvatud serotüüp 6B uuringus 006 ja serotüübid 6B ja 9V uuringus 004, kus sellest jäi veidi puudu. Kõik seitse ühist serotüüpi vastasid IgG ELISA GMC eelnevalt määratud samaväärsuskriteeriumitele. Prevenar 13 kutsus 7 ühise serotüübi puhul esile võrreldavad, kuigi veidi madalamad antikehade tasemed kui Prevenar. Nende erinevuste kliiniline tähtsus ei ole teada.

6 täiendava serotüübi puhul tõestati samaväärsust uuringus 006, lähtudes antikehade kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ saavutanud imikute osakaalust ja IgG ELIAS GMC-de võrdlusest, ning uuringus 004 viie puhul 6 serotüübist, välja arvatud serotüüp 3. Serotüübi 3 puhul saavutati Prevenar 13 saanud isikute seas seerumi IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ tase 98,2%-l (uuring 006) ja 63,5%-l (uuring 004).

Tabel 1. Uuringus osalejate osakaal, kellel saavutati pärast imikute vaktsineerimise 3. annust pneumokoki kapsli polüsahhariidi IgG antikehade kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – uuring 006			
Serotüüp	Prevenar 13 % (N=282...285)	7-valentne Prevenar % (B=277...279)	Vahe (95% usaldusvahemik)
7-valentse Prevenari serotüübid			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Prevenar 13-s sisalduvad täiendavad serotüübid			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5; 13,9)

Tabel 1. Uuringus osalejate osakaal, kellel saavutati pärast imikute vaktsineerimise 3. annust pneumokoki kapsli polüsahhariidi IgG antikehade kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – uuring 006			
Serotüüp	Prevenar 13 % (N=282...285)	7-valentne Prevenar % (B=277...279)	Vahe (95% usaldusvahemik)
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)

* Prevenari kasutamisel oli madalaima immuunvastuse saavutamise määraga serotüüp 6B uuringus 006 (87,1%).

Prevenar 13 kutsus uuringutes 004 ja 006 esile funktsionaalsete antikehade tekke vaktsiini kõigi 13 serotüübi suhtes. 7 ühise serotüübi puhul ei olnud rühmade vahel erinevusi uuringus osalejate osakaalus, kellel oli OPA tiiter $\geq 1:8$. Kõigi seitsme ühise serotüübi suhtes saavutasid uuringutes 006 ja 004 vastavalt $> 96\%$ ja $> 90\%$ Prevenar 13 kasutanud uuringus osalejatest OPA tiitri $\geq 1:8$ ühe kuu jooksul pärast esmast vaktsineerimist.

Kõigi 6 ülejäänud täiendava serotüübi suhtes kutsus Prevenar 13 uuringutes 004/006 esile OPA tiitrid $\geq 1:8$ 91,4...100%-l vaktsineeritustest ühe kuu jooksul pärast esmast vaktsineerimist. Serotüüpide 1, 3 ja 5 puhul olid funktsionaalsete antikehade (OPA) tiitrite geomeetriselised keskmised madalamad kui ülejäänud täiendavate serotüüpide puhul; selle tulemuse kliiniline asjakohasus kaitse efektiivsuse suhtes ei ole teada.

Immuunvastused imikutel pärast esmast kaheannuselise vaktsineerimist

Immunogeensust pärast imikute kaheannuselise vaktsineerimist on dokumenteeritud neljas uuringus. Imikute osakaal, kellel saavutati ühe kuu möödumisel teisest annusest pneumokoki kapsli polüsahhariidi vastane IgG kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, oli vaktsiini 11 serotüübi puhul 13-st 79,6% kuni 98,5%. Kõikides uuringutes oli vähem imikuid, kellel saavutati see antikehade kontsentratsioon serotüüpide 6B (27,9% kuni 57,3%) ja 23F (55,8% kuni 68,1%) suhtes 2 ja 4 kuu vaktsineerimise ajakava puhul, võrreldes 58,4%-ga serotüübi 6B ja 68,6%-ga 23F suhtes uuringus, kus kasutati 3 ja 5 kuu ajakava. Pärast revaktsineerimisannust tekkisid vaktsiini kõikide serotüüpide, sealhulgas 6B ja 23F suhtes immuunvastused, mis näitasid kaheannuselise esmase vaktsineerimise piisavat efektiivsust. Ühes Ühendkuningriigis toimunud uuringus oli funktsionaalsete antikehade (OPA) tekkimine Prevenari ja Prevenar 13 rühmas pärast esmast vaktsineerimist kahe ja nelja kuu vanuses ja pärast revaktsineerimisannust 12 kuu vanuses võrreldav kõikide serotüüpide suhtes, kaasa arvatud 6B ja 23F. Prevenar 13-ga vaktsineeritutel tekkis pärast imikuea vaktsineerimist immuunvastus OPA tiitriga $\geq 1:8$ vähemalt 87%-l ning pärast revaktsineerimisannust vähemalt 93%-l. Serotüüpide 1, 3 ja 5 puhul olid OPA tiitrite geomeetriselised keskmised madalamad kui ülejäänud täiendavate serotüüpide puhul; selle tulemuse kliiniline asjakohasus ei ole teada.

Revaktsineerimise immuunvastused imikutel pärast esmast kahe- ja kolmeannuselise vaktsineerimist

Pärast revaktsineerimisannust suurenesid antikehade kontsentratsioonid revaktsineerimiseelse tasemega võrreldes kõigi 13 serotüübi suhtes. Revaktsineerimisjärgsed antikehade kontsentratsioonid olid 12 serotüübi puhul kõrgemad kui pärast imikute esmast vaktsineerimist saavutatud kontsentratsioonid. See tulemus näitab esmase vaktsineerimise (immunoloogilise mälu loomise) piisavat efektiivsust. Pärast revaktsineerimisannust immuunvastuse tase serotüübi 3 suhtes imikuea vaktsineerimise järgse tasemega võrreldes ei suurenenud; selle leiu kliiniline asjakohasus serotüübi 3 suhtes immunoloogilise mälu esilekutsumise suhtes ei ole teada.

Antikehade tekkimine kahe- või kolmeannuselisele imikuea vaktsineerimisele järgnenud revaktsineerimisannuste manustamisel oli vaktsiini kõigi 13 serotüübi puhul võrreldav.

7 kuu kuni 5 aasta vanustel lastel tekivad pärast nende vanusele vastavat vaktsineerimist ajakava järgi (mida on kirjeldatud lõigus 4.2) kõigile 13 serotüübile kapsli polüsahhariidide vastased IgG antikehad, mille tase on vähemalt võrreldav imikuea esmase kolmeannuselise vaktsineerimisega.

Antikehade püsimumist ja immunoloogilist mälu hinnati tervete laste uuringus, kes said ühekordse Prevenar 13 annuse mitte varem kui 2 aastat pärast vaksineerimist kas Prevenari 4 annusega, pärast imikuea esmast kolmeannuselise vaksineerimist Prevenariga, mis järgnes 12 kuu vanuselt saadud Prevenar 13 annusele või pärast vaksineerimist Prevenar 13 4 annusega.

Prevenar 13 üheannuseline manustamine lastele vanuses 3...4 aastat kutsus esile tugeva antikehade vastuse nii 7 ühisele serotüübile kui ka 6 täiendavale serotüübile, seda vaatamata eelnevale vaksineerimisele Prevenari või Prevenar 13-ga.

Alates 7-valentse Prevenari kasutuselevõtmisest 2000. aastal ei ole pneumokokist põhjustatud haiguse jälgimise andmed näidanud Prevenariga imikueas esile kutsutud immuunsuse vähenemist aja jooksul.

Enneaegsed imikud

Prevenar 13 ohutust ja immunogeensust selle manustamisel 2, 3, 4 ja 12 kuu vanuselt hinnati ligikaudu 100 enneaegselt sündinud imikul (keskmine arvestuslik raseduse kestus 31 nädalat; vahemikus 26...36 nädalat), keda võrreldi ligikaudu 100 ajalise imikuga (keskmine arvestuslik raseduse kestus 39 nädalat; vahemikus 37...42 nädalat).

Immuunvastust enneaegsetel ja ajalistel imikutel hinnati isikute osakaaluga, kes saavutasid pneumokoki polüsahhariidi IgG-d siduvate antikehade kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 kuu möödumisel imiku vaksineerimisskeemi lõpetamisest, lähenemisviis immunogeensuse võrdlemiseks Prevenar 13 ja Prevenari vahel põhines WHO juhistel.

Rohkem kui 85%-l saavutati pneumokoki polüsahhariidi IgG-d siduvate antikehade kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 kuu möödumisel imiku vaksineerimisskeemi lõpetamisest, välja arvatud serotüüpide 5 (71,7%), 6A (82,7%) ja 6B (72,7%) puhul enneaegsete rühmas. Nende 3 serotüübi puhul oli ravivastuse osakaal enneaegsete imiku seas oluliselt väiksem kui ajalistel imikutel. Ligikaudu ühe kuu möödumisel väikelapse annusest saavutati igas rühmas sama antikehade kontsentratsiooni läviväärtus $> 97\%$ uuringus osalejatest, välja arvatud serotüübi 3 suhtes (71% enneaegsetel imikutel ja 79% ajalistel imikutel). Pole teada, kas enneaegsetel imikutel mõjutatakse immunoloogilist mälu kõikidele serotüüpidele. Enneaegsetel imikutel olid serotüübi-spetsiifilise IgG geomeetrilised keskmised kontsentratsioonid üldiselt väiksemad kui ajalistel imikutel.

Pärast imikuea vaksineerimist olid OPA tiitrite geomeetrilised keskmised enneaegsetel imikutel sarnased ajaliste imikutega, v.a serotüüp 5 suhtes, mis oli enneaegsetel imikutel madalam. OPA tiitrite geomeetrilised keskmised pärast väikelapse eas manustatud annust võrreldes imikuea vaksineerimisega olid sarnased või madalamad 4 serotüübi puhul (4, 14, 18C ja 19F) ja olid enneaegsetel imikutel statistiliselt märgatavalt kõrgemad 6 serotüübi puhul 13-st (1, 3, 5, 7F, 9V ja 19A) võrreldes 10 serotüübiga 13-st (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ja 23F) ajalistel imikutel.

7-valentse Prevenariga täielikult immuniseeritud lapsed (vanuses 12...59 kuud)

Eelnevalt 7-valentse Prevenariga vaksineeritud (2- või 3-annuseline esmane vaksineerimine ja lisaks revaksineerimine) lastel vanuses 12...59 kuud oli pärast ühe annuse Prevenar 13 manustamist nende laste osakaal vähemalt 90%, kes saavutasid IgG kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ja OPA tiitrid $\geq 1:8$. Siiski, kuuest täiendavast serotüübist näitasid 3 (serotüübid 1, 5 ja 6A) madalamat IgG GMC ja OPA GMT võrreldes nende lastega, keda on varasemalt vaksineeritud vähemalt ühe annuse Prevenar 13-ga. Madalama GMC ja GMT kliiniline asjakohasus on hetkel teadmata.

Vaksineerimata lapsed (vanuses 12...23 kuud)

7-valentse Prevenariga läbi viidud uuringud vaksineerimata 12...23 kuu vanustel lastel näitasid, et neile on vajalik manustada 2 annust, et saavutada imikute kolmeannuselise esmase vaksineerimisega esile kutsutud sarnane serotüüpide 6B ja 23F IgG kontsentratsioon.

Lapsed ja noorukid vanuses 5...17 aastat

Avatud uuringus 592 tervel lapsel ja noorukil, sealhulgas nendel, kellel esines astma (17,4%), mis võib olla pneumokokkidest põhjustatud infektsioonide tekke eelsoodumuseks, kutsus Prevenar 13 esile immuunvastuse kõigile 13 serotüübile. Prevenar 13 ühekordne annus manustati 5...10-aastastele lastele, keda oli eelnevalt vaksineeritud vähemalt ühe annuse Prevenariga ning 10...17-aastastele lastele ja noorukitele, kes ei olnud kunagi saanud pneumokokkidevastast vaktsiini.

Lastel vanuses 5...10 aastat ning lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat ei olnud Prevenar 13 immuunvastus halvem kui Prevenaril seitsme ühise serotüübi ja Prevenar 13 kuue täiendava serotüübi suhtes võrreldes immuunvastusega, mis on saadud pärast neljanda annuse vaksineerimist 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanustele imikutele, mõõdetuna seerumi IgG järgi.

Lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat ei olnud üks kuu pärast vaksineerimist OPA GMT 12-le serotüübile 13-st (v.a serotüüp 3) halvem kui OPA GMT 5...10-aastaste laste vanusegrupis.

Immuunvastused pärast subkutaanset manustamist

Prevenar 13 subkutaanset manustamist hinnati mittevõrdlevas uuringus 185 terve jaapani imiku ja lapsega, kellele manustati 4 annust 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanuses. Uuring näitas, et ohutus ja immunogeensus olid üldiselt võrreldavad intramuskulaarse manustamise uuringus täheldatuga.

Prevenar 13 efektiivsus

Invasiivne pneumokokkhaigus

Inglismaa rahvatervise ameti avaldatud andmed näitasid, et nelja aasta möödumisel Prevenari kasutuselevõtmisest imikute esmase kaheannuselise vaksineerimiskuurina koos teisel eluaastal revaksineerimisannuse ning vaktsiini 94% kasutamisega saavutati Inglismaal ja Walesis vaktsiini 7 serotüübist põhjustatud haiguse 98% (95% usaldusvahemik 95; 99) vähenemine. Seejärel saavutati nelja aasta möödumisel üleminekust Prevenar 13-le Prevenaris sisalduvast 7 serotüübist põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse esinemissageduse täiendav vähenemine vahemikus 76% alla 2 aasta vanustel lastel kuni 91% 5...14-aastastel. Tabelis 2 on esitatud alla 5 aasta vanustel lastel iga Prevenar 13-s sisalduva 5 täiendava serotüübiga (serotüübiga 5 seotud invasiivse pneumokokkhaiguse juhte ei täheldatud) seotud vähenemised, mis jäid vahemikku 68% (serotüüp 3) kuni 100% (serotüüp 6A). Esinemissageduse olulisi vähenemisi täheldati ka vanemates vanuserühmades, keda ei olnud Prevenar 13-ga vaksineeritud (kaudne mõju).

Tabel 2: Iga serotüübiga seotud juhtude arv ja invasiivse pneumokokkhaiguse esinemissageduse vähenemine 2013/2014 võrreldes 2008/2009–2009/2010 (2008/2010) Inglismaal ja Walesis vanuserühmade järgi

	< 5 aastat			5–64 aastat			≥ 65 aastat		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Esinemissageduse vähenemise % (95% usaldusvahemik*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Esinemissageduse vähenemise % (95% usaldusvahemik*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Esinemissageduse vähenemise % (95% usaldusvahemik*)
Prevenar 13-s sisalduvad täiendavad serotüübid									
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%)**
[§] 2009/2010-ga võrrelduna korrigeeritud serotüübitud proovide osakaalu, vanuse, nimetaja puudumise ning invasiivse pneumokokkhaiguse suundumuse suhtes kuni 2009./2010. aastani (millest hiljem suundumust enam ei korrigeeritud). [*] 95% usaldusvahemik laiendatud Poissoni intervalli põhjal, lähtudes 2.1 üledispersioonist, mida täheldati 2000...2006. aasta Prevenari-celsete kõikide invasiivse pneumokokkhaiguse juhtude andmete modelleerimisel. ^{**} p < 0,005 6A katmiseks, mille puhul p = 0,002									

Keskkõrvapõletik

Iisraelis läbi viidud uuringus 2-annuselise esmase vaksineerimise ja teisel eluaastal revaksineerimisannuse kasutamisel dokumenteeriti Prevenar 13 mõju keskkõrvapõletikule populatsioonipõhises aktiivse järelevalve süsteemis alla 2 aasta vanuste keskkõrvapõletikuga Iisraeli laste keskkõrvast drenitud vedeliku söötme põhjal.

Pärast Prevenari ja seejärel Prevenar 13 kasutuselevõtmist vähenes keskkõrvapõletiku esinemissagedus 1000 lapse kohta Prevenari serotüüpide ja lisaks serotüübi 6A osas 2,1-lt 0,1 juhtumini (95%) ja Prevenar 13-s sisalduvate täiendavate serotüüpide 1, 3, 5, 7F ja 19A osas 0,9-lt 0,1 juhtumini (89%). Vahemikus juuli 2004 (enne Prevenari kasutuselevõtmist) ja juuni 2013 (pärast Prevenar 13 kasutuselevõtmist) langes pneumokokist põhjustatud keskkõrvapõletiku üldine

esinemissagedus 9,6-lt 2,1 juhtumini 1000 lapse kohta aastas.

Kopsupõletik

Prantsusmaal läbiviidud mitmekeskesuselises vaatlusuuringus, milles võrreldi perioode enne ja pärast üleminekut Prevenarilt Prevenar 13 kasutamisele, vähenes erakorralise meditsiini osakondades kõikide 1 kuu kuni 15 aasta vanuste laste olmetekkelise kopsupõletiku juhtude arv 16% (2060-lt 1725 juhtumini). Pleuraefusiooniga olmetekkelise kopsupõletiku juhtude arv vähenes 53% (167-lt 79 juhtumini) ($p < 0,001$) ja mikrobioloogiliselt kinnitust leidnud olmetekkelise pneumokokk-kopsupõletiku juhtude arv 63% (64-lt 24 juhtumini) ($p < 0,001$). Teisel aastal pärast Prevenar 13 kasutuselevõtmist vähenes Prevenar 13-s sisalduva 6 täiendava vaktsiini serotüübi tõttu olmetekkelise kopsupõletiku juhtude üldarv 27-lt 7 isolaadini (74%).

Üldine kopsupõletiku juhtumite arvu langus oli kõige märgatavam nooremate vaktsineeritute vanusegrupis, vastavalt < 2-aastaste laste grupis 31,8% (757-lt 516 juhtumini) ning 2...5-aastaste laste grupis 16,6% (833-lt 695 juhtumini). Juhtumite esinemissagedus ei muutunud vanemate, enamjaolt varem vaktsineerimata laste (> 5 aastat) puhul kogu uuringu vältel.

Lõuna-Iisraeli pidevas järelvalvesüsteemis (2004...2013) Prevenari ja seejärel Prevenar 13 mõju dokumenteerimiseks olmetekkelise kopsupõletiku esinemissagedusele alla 5 aasta vanustel lastel, kasutades kaheannuselise esmast vaktsineerimiskuuri revaktsineerimisannusega teisel eluaastal, vähenes pärast Prevenar 13 kasutuselevõtmist alveolaarse olmetekkelise kopsupõletikuga seotud ambulatoorsete visiitide arv 68% (95% usaldusvahemik 73; 61) ja hospitaliseerimiste arv 32% (95% usaldusvahemik 39; 22) võrreldes perioodiga enne Prevenari kasutuselevõtmist.

Toime nasofarüngeaalsele kandlusele

Prantsusmaal läbi viidud jälgimisuuringus hinnati ägeda keskkõrvapõletikuga lastel muutusi pneumokokkide serotüüpide nasofarüngeaalses kandluses pärast Prevenari (7-valentne) ja seejärel Prevenar 13 kasutamist. Prevenar 13 vähendas oluliselt 6 lisaserotüübi (ja serotüüp 6C) nasofarüngeaalset kandlust kombineerituna ning individuaalsete serotüüpide 6C, 7F ja 19A kandlust võrreldes Prevenariga. Kandluse vähenemist täheldati ka serotüüp 3 osas (2,5% vs. 1,1%; $p=0,1$). Serotüüpide 1 ja 5 kandlust ei täheldatud.

Pneumokokkide konjugaatvaktsiiniga vaktsineerimise mõju nasofarüngeaalsele kandlusele uuriti Iisraelis randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus imikud said kas Prevenar 13-t või Prevenari (7-valentne) 2, 4, 6 ja 12 kuu vanuselt. Prevenar 13 vähendas võrreldes Prevenariga oluliselt värskest tuvastatud 6 lisaserotüübi (ja serotüüp 6C) nasofarüngeaalset kandlust kombineerituna ning individuaalsete serotüüpide 1, 6A, 6C, 7F ja 19A kandlust. Serotüüp 3 osas vähenemist ei täheldatud ja serotüüp 5 osas esines kolonisatsioon mõju hindamiseks liiga harva. Ülejäänud 6 serotüübi puhul 7 tavalisest serotüübist täheldati mõlemas vaktsiinirühmas samasugust nasofarüngeaalset kandlust; serotüüp 19F osas täheldati olulist vähenemist.

Selles uuringus täheldati antibiootikumresistentsete *S. pneumoniae* serotüüpide 19A, 19F ja 6A esinemissageduste vähenemine. Vähenemiste vahemik oli 34% ja 62% olenevalt serotüübist ja antibiootikumist.

Prevenari (7-valentne vaktsiin) kaitse efektiivsus imikutel ja lastel

7-valentse Prevenari efektiivsust hinnati kahes suuremas uuringus – Põhja-California Kaiser Permanente (NCKP) uuringus ja Soome keskkõrvapõletiku uuringus (FinOM). Mõlemad olid randomiseeritud, topeltpimedad aktiivse kontrollrühmaga uuringud, milles imikud randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanuses nelja-annuselise vaktsineerimisena kas Prevenari või kontrollvaktsiini (NCKP – meningokoki serogrupp C CRM-ga konjugeeritud [MnCC] vaktsiin; FinOM – B-hepatiidi vaktsiin). Allpool tabelis (tabel 3) on esitatud nende uuringute tulemusena saadud andmed efektiivsuse kohta (pneumokokkist põhjustatud invasiivse haiguse, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku vastu).

Tabel 3. Kokkuvõte 7-valentse Prevenari efektiivsusest¹			
Test	N	VE²	95% usaldusvahemik
NCKP: vaktsiini serotüübist põhjustatud invasiivne pneumokokkhaigus ³	30 258	97%	85, 100
NCKP: rindkere röntgenuuringu leiuga kliiniline kopsupõletik	23 746	35%	4, 56
NCKP: äge keskkõrvapõletik ⁴	23 746		
Episoodide üldarv		7%	4, 10
Korduv äge keskkõrvapõletik (3 episoodi 6 kuu jooksul või 4 episoodi 1 aasta jooksul)		9%	3, 15
Korduv äge keskkõrvapõletik (5 episoodi 6 kuu jooksul või 6 episoodi 1 aasta jooksul)		23%	7, 36
Tümpanostoomia toru paigaldamine		20%	2, 35
FinOM: äge keskkõrvapõletik	1662		
Episoodide üldarv		6%	-4, 16
Kõik pneumokokist põhjustatud ägedad keskkõrvapõletikud		34%	21, 45
Vaktsiini serotüübist põhjustatud äge keskkõrvapõletik		57%	44, 67
¹ Uuringuplaani kohaselt			
² Vaktsiini efektiivsus			
³ 1995. aasta oktoobrist 20. aprillini 1999			
⁴ 1995. aasta oktoobrist 30. aprillini 1998			

Prevenari (7-valentne) efektiivsus

7-valentse Prevenari efektiivsust (nii otsest kui ka kaudset toimet) pneumokokist põhjustatud haiguse vastu on hinnatud kolme- ja kaheannuselistes imikute esmase vaktsineerimise programmides, milles mõlemas kasutati ka revaktsineerimisannuseid (tabel 4). Pärast Prevenari laialdast kasutuselevõttu on invasiivsete pneumokokkhaiguste esinemissagedus pidevalt ja oluliselt vähenenud.

Skriniimismeetodit kasutades olid konkreetselt serotüüpide 6B ja 23F puhul hinnangulised efektiivsused 2 annuse puhul alla 1 aasta vanustel lastel Ühendkuningriigis vastavalt 66% (-29, 91%) ja 100% (25, 100%).

Tabel 4. Kokkuvõte 7-valentse Prevenari efektiivsusest pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse vastu			
Riik (kasutuselevõtmise aasta)	Soovituslik ajakava	Haiguse vähenemine, %	95% usaldusvahemik
Ühendkuningriik (Inglismaa ja Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 kuud	<u>Vaktsiini serotüübid:</u> Kaks annust alla 1 aasta vanuses: 85%	49, 95%
Ameerika Ühendriigid (2000)	2, 4, 6, + 12...15 kuud	Vaktsiini serotüübid: 98% Kõik serotüübid: 77%	97, 99% 73, 79%
Lapsed < 5 ²		Vaktsiini serotüübid: 76% Kõik serotüübid: 38%	- -
Isikud ≥ 65 ³		Kõik serotüübid: 73%	-
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 kuud	<u>Vaktsiini serotüübid:</u> 2-annuseline imikute vaktsineerimine: 99% Lõpuleviidud ajakava: 100%	92, 100% 82, 100%
¹ Alla 2 aasta vanustel lastel. Vaktsiini arvutuslik efektiivsus juunis 2008 (Broome'i meetodil).			
² 2005. aasta andmed.			
³ 2004. aasta andmed.			
⁴ Alla 5 aasta vanustel lastel. 2005. aasta jaanuarist 2007. aasta detsembrini. Täielikud efektiivsuse andmed rutiinse 2+1 ajakava puhul ei ole veel kättesaadavad.			

Äge keskkõrvapõletik

Alates Prevenari lisamisest riiklikku vaksineerimisprogrammi on täheldatud ka selle efektiivsust ägeda keskkõrvapõletiku ja kopsupõletiku vastu 3+1 ajakava puhul. USA ulatusliku kindlustusandmebaasi andmete retrospektiivsel hindamisel selgus, et ägeda keskkõrvapõletikuga seotud visiitide arv oli alla 2 aasta vanustel lastel vähenenud 42,7% (95% usaldusvahemik 42,4...43,1%) ja sellega seotud retseptide arv 41,9% võrreldes litsentsi väljastamise eelse ajaga (2004 vs. 1997...99). Samasuguses analüüsis olid kõikidest põhjustest tingitud kopsupõletikuga seotud hospitaliseerimiste ja ambulatoorsete visiitide arvud vähenenud vastavalt 52,4% ja 41,1%. Konkreetselt pneumokokist tingitud kopsupõletikena tuvastatud juhtudega seotud hospitaliseerimiste ja ambulatoorsete visiitide arvud olid vähenenud alla 2 aasta vanustel lastel vastavalt 57,6% ja 46,9% võrreldes litsentsi väljastamise eelse ajaga (2004 vs. 1997...99). Kuigi seda tüüpi vaatlusanalüüside põhjal ei saa põhjusliku seose kohta otseseid järeldusi teha, näitavad need tulemused Prevenari olulist rolli limaskestahaiguste (äge keskkõrvapõletik ja kopsupõletik) koormuse vähendamisel sihtpopulatsioonis.

Efektiivsuse uuring 65-aastastel ja vanematel täiskasvanutel

Efektiivsust vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku ja invasiivse pneumokokkhaiguse vastu hinnati Hollandis läbi viidud suuremahulises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus (olmetekkelise kopsupõletiku vastase immuniseerimise uuring, *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – CAPiTA*). 84 496 uuringus osalejale, kes olid 65-aastased või vanemad, manustati ühekordse vaksineerimisena Prevenar 13 või platseebot randomiseerimissuhtega 1:1.

Uuringus CAPiTA osalesid 65-aastased ja vanemad vabatahtlikud, kelle demograafilised ja tervisenäitajad võivad erineda vaksineerimist soovivate patsientide näitajatest.

Hospitaliseerimist vajanud rindkere röntgenuuringuga kinnitust leidnud kopsupõletiku esmakordne episood esines ligikaudu 2%-l sellest populatsioonist (n = 1814 uuringus osalejat) – 329 juhul leidis uuringuplaanile vastavas ja modifitseeritud ravikavatsuslikus populatsioonis kinnitust pneumokokist põhjustatud olmetekkeline kopsupõletik ja 182 juhul vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkeline kopsupõletik.

Efektiivsus tõestati uuringuplaanile vastavas populatsioonis esmaste ja teiseste tulemusnäitajate osas (tabel 5).

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus CAPiTA uuringu esmaste ja teiseste tulemusnäitajate osas (uuringuplaanile vastavas populatsioonis)					
Efektiivsuse tulemusnäitaja	Juhud			Vaktsiini efektiivsus (%) (95,2% CI)	p-väärtus
	Kokku	Prevenar 13 rühm	Platseebo-rühm		
<i>Esmane tulemusnäitaja</i>					
Esimene kinnitatud vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku episood	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Teisesed tulemusnäitajad</i>					
Esimene kinnitatud baktereemiata kulgeva / mitteinvasiivse vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku episood	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Vaktsiini serotüübi põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse esimene episood	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

Vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku, baktereemiata kulgeva/mitteinvasiivse pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku ja vaktsiinitüüpi invasiivse pneumokokkhaiguse vastane efektiivne kaitse püsis kogu 4-aastase uuringuperioodi jooksul.

Uuringu eesmärk ei olnud näidata efektiivsust alarühmade kaupa ning 85-aastaste või vanemate uuringus osalejate arv ei olnud piisav, et tõestada efektiivsust selles vanuserühmas.

Post hoc analüüsi kasutati alljärgnevate rahvatervise tulemuste hindamiseks kliinilise olmetekkelise kopsupõletiku vastu (nagu määratletud CAPiTA uuringus ja tuginedes kliinilistele tunnustele, olenemata radioloogilisest infiltraadist või etioloogia kinnitusest): vaktsiini efektiivsus, esinemissageduse vähenemine (*incidence rate reduction*, IRR) ja patsientide arv, keda on vaja vaktsineerida ühe haigusjuhu ennetamiseks (*number needed to vaccinate*, NNV) (tabel 6).

IRR, mida nimetatakse ka vaktsiiniga ennetatava haiguse esinemissageduseks, on vaktsiiniga ennetatava haiguse juhtude arv 100 000 jälgimise inimaasta kohta.

Tabelis 6 näitab NNV, kui palju inimesi peab vaktsineerima ühe kliinilise olmetekkelise kopsupõletiku ennetamiseks.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus kliinilise olmetekkelise kopsupõletiku vastu*							
	Episoodid		Vaktsiini efektiivsus ¹ % (95% CI) (ühepoolne p-väärtus)	Esinemissagedus 100 000 jälgimise inimaasta kohta		IRR ² (95% CI)	NNV ³
	Prevenar 13	Platseebo		Prevenar 13	Platseebo		
Kõikide episoodide analüüs	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Esimese episoodi analüüs	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Patsiendid, kellel esineb vähemalt 2 järgmist tunnust: kõha, mädane röga, kehatemperatuur > 38 °C või < 36,1 °C, kopsupõletik (auskultatoorne leid), leukotsütoos, C-reaktiivne valk > 3 korda üle normi ülempiiri, hüpokseemia ruumiõhu hingamisel hapniku osarõhuga < 60 mmHg.

¹ Vaktsiini efektiivsuse arvutamiseks kasutati Poissoni juhuslike mõjudega regressioonimudelit.

² 100 000 jälgimise inimaasta kohta. IRR arvutati kui esinemissagedus platseeborühmas miinus esinemissagedus vaktsiinirühmas ja oli matemaatiliselt võrdne vaktsiini efektiivsuse ja platseeborühmas esinemissageduse korrutisega.

³ Lähtudes kaitse 5-aastasest püsimisest. NNV ei ole määr, vaid näitab juhtude arvu, mis ennetatakse näidatud isikute hulga vaktsineerimise korral. NNV võtab arvesse ka uuringu kestust või kaitse püsimise kestust ja arvutatakse kui 1 jagatuna vaktsiini IRR-i ja kaitse püsimise kestuse (või uuringu kestuse) korrutisega (= 1/(IRR × kestus)).

Immunogeensuse uuringud üle 18-aastastel täiskasvanutel ja eakatel

Täiskasvanud patsientide puhul ei ole teada serotüübi-spetsiifilise pneumokokkide polüsahhariidi IgG-ga seonduva antikeha kontsentratsiooni läviväärtust, mis tagab nakkusevastase kaitse. Kõigis kesketes kliinilistes uuringutes kasutati surrogaatmeetodina serotüübi-spetsiifilist opsonofagotsütoosi analüüsi (OPA), et hinnata vaktsiini potentsiaalset efektiivsust invasiivse pneumokokkhaiguse ja pneumoonia suhtes. Üks kuu pärast iga vaktsineerimist tehtud määramiste alusel arvutati välja OPA tiitri geomeetriselised keskmised (GMT). OPA tiitrid on väljendatud pöördväärtusena suurimast seerumi lahjendusest, mis vähendab pneumokokkide elulemust vähemalt 50% võrra.

Prevenar 13 kesksed uuringud olid kavandatud näitama, et üks kuu pärast vaktsiini manustamist ei ole funktsionaalsete OPA antikehade vastus 13 serotüübi osas halvem (osade serotüüpide osas ka parem)

kui reageerimine 12 ühisele serotüübile pärast vaksineerimist müügiluba omava 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga [serotüübid 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. Reageerimist serotüübile 6A, mis on Prevenar 13-s unikaalne, hinnati spetsiifilise OPA tiitri neljakordse suurenemise alusel võrreldes immuniseerimiseelse tasemega.

Euroopas ja Ameerika Ühendriikides viidi läbi viis kliinilist uuringut, milles hinnati Prevenar 13 immunogeensust erinevates vanusegruppides patsientidel vanuses 18...95 eluaastat. Prevenar 13-ga läbi viidud kliinilistest uuringutest on käesoleval ajal olemas andmed 18-aastaste ja vanemate täiskasvanud patsientide kohta, sealhulgas ka andmed 65-aastaste ja vanemate täiskasvanute kohta, keda oli varem (viie aasta jooksul enne uuringusse lülitamist) vaksineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe või mitme annusega. Kõikidesse uuringutesse lülitati terved täiskasvanud ja normaalse immuunsüsteemi talitlusega stabiilses seisundis täiskasvanud patsiendid, kellel oli tegemist kaasuvate haigustega, mis loovad eelsoodumuse pneumokokkinfektsiooni tekkeks (näiteks kroonilised kardiovaskulaarsed haigused, kroonilised kopsuhaigused, nagu astma, neeruhaigused, diabeet ja kroonilised makshaigused, sealhulgas alkoholist tingitud maksakahjustus), ning patsiendid selliste riskifaktoritega nagu suitsetamine ja alkoholi kuritarvitamine.

Prevenar 13 immunogeensus ja ohutus on tõendatud 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, sealhulgas varem pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaksineeritud patsientidel.

23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga varem mittevaksineeritud täiskasvanud 60...64-aastastel täiskasvanutel läbi viidud otseses võrdlevas uuringus manustati uuritavatele üks annus Prevenar 13 või 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Samas uuringus manustati teisele 50...59-aastastele ja teisele 18...49-aastastele täiskasvanute grupile üks annus Prevenar 13.

Tabelis 7 on võrdlevalt esitatud OPA tiitrite geomeetrilised keskmised (GMT) üks kuu pärast vaktsiini manustamist 60...64-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati üks annus Prevenar 13 või 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini ning 50...59-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati üks annus Prevenar 13.

Tabel 7. OPA tiitrite geomeetriselised keskmised 60...64-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati Prevenar 13 või pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini (PPSV23), ning 50...59-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati Prevenar 13 ^{a,b,c}							
	Prevenar 13 50...59- aastased N=350...384	Prevenar 13 60...64- aastased N=359...404	PPSV23 60...64- aastased N=367...402	Prevenar 13 50...59-aastased võrdluses 60...64-aastastega		Prevenar 13 võrdluses PPSV23-ga 60...64-aastased	
Serotüüp	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% usaldusvahemik)	GMR	(95% usaldusvahemik)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

^a Mittehalvemus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 0,5.

^b Statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 1.

^c Serotüüp 6A[†] osas, mis on Prevenar 13-s unikaalne, oli statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 2.

60...64-aastastel täiskasvanutel olid Prevenar 13 OPA tiitrite geomeetriselised keskmised 12 mõlemale vaktsiinile ühise serotüübi osas mittehalvemad võrreldes 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini OPA tiitrite geomeetriseliste keskmistega. 9 serotüübi puhul olid Prevenar 13 saanud uuritavatel OPA tiitrid statistiliselt olulisel määral kõrgemad.

50...59-aastastel täiskasvanutel olid kõigi 13 serotüübi OPA tiitrite geomeetriselised keskmised Prevenar 13 manustamisel mittehalvemad kui täheldatud immuunvastus Prevenar 13 manustamisele 60...64-aastastel täiskasvanutel. 9 serotüübi osas täheldati annusest sõltuvat immuunvastust, kusjuures 50...59-aastaste grupis oli see statistiliselt olulisel määral kõrgem kui 60...64-aastaste täiskasvanute grupis.

Kõigil 50-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, kes said ühe Prevenar 13 annuse, olid serotüübi 6A OPA tiitrid oluliselt kõrgemad kui vähemalt 60-aastastel täiskasvanutel, kes said ühe annuse 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini.

Üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga olid OPA tiitrid võrreldes ühe kuuga pärast vaktsineerimist langenud, kuid kõigi serotüüpide OPA tiitrid olid kõrgemad kui lähtetasemel:

	OPA tiitrite geomeetriselise keskmine lähtetasemel	OPA tiitrite geomeetriselise keskmine üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga
50...59-aastased täiskasvanud, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud	5...45	20...1234
60...64-aastased täiskasvanud, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud	5...37	19...733

Tabelis 8 on esitatud OPA tiitrite geomeetriselised keskmised (GMT) üks kuu pärast ühekordse annuse Prevenar 13 manustamist 18...49-aastastele võrdluses 60...64-aastastega.

Tabel 8: OPA tiitrite geomeetriselised keskmised täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat ja 60...64 aastat, kellele manustati Prevenar 13^{a,b}				
	18...49-aastased N=836...866	60...64-aastased N=359...404	18...49-aastased võrdluses 60...64-aastastega	
Serotüüp	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a Mittehalvemus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 0,5.
^b Statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 1.
^c Suhte usaldusvahemikud saadakse logaritmitud mõõtetulemuste keskmise erinevuse Student-t jaotusel põhinevate usaldusvahemike pöördeisendusel.

18...49-aastastel täiskasvanutel olid kõigi 13 serotüübi OPA tiitrite geomeetriselised keskmised Prevenar 13 manustamisel mittehalvemad kui täheldatud immuunvastus Prevenar 13 manustamisele 60...64-aastastel täiskasvanutel.

Üks aasta pärast vaksineerimist Prevenar 13-ga olid OPA tiitrid langenud võrreldes ühe kuuga pärast vaksineerimist, kuid kõigi serotüüpide OPA tiitrid olid kõrgemad kui lähtetasemel.

	OPA tiitrite geomeetriselise keskmine lähtetasemel	OPA tiitrite geomeetriselise keskmine üks aasta pärast vaksineerimist Prevenar 13-ga
18...49-aastased täiskasvanud, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaksineeritud	5...186	23...2948

23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga varem vaksineeritud täiskasvanud
 Immuunvastuseid Prevenar 13 ja 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamisele võrreldi otseses võrdlevas uuringus vähemalt 70-aastastel täiskasvanutega, kes vähemalt viie aasta jooksul enne uuringus vaksineerimist olid saanud ühe annuse pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini.

Tabelis 9 on esitatud võrdlevad andmed OPA tiitrite geomeetriselise keskmise (GMT) kohta üks kuu pärast Prevenar 13 või 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe annuse manustamist vähemalt 70-aastastel täiskasvanutel, keda oli varem vaksineeritud pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga.

Tabel 9. OPA tiitrite geomeetrised keskmised pärast Prevenar 13 või 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamist vähemalt 70-aastastel täiskasvanutel, keda oli varem vaktsineeritud pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga^{a,b,c}

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

^a Mittehalvemus oli defineeritud järgmiselt: geomeetrisete keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 0,5.

^b Statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus oli defineeritud järgmiselt: geomeetrisete keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 1.

^c Serotüüp 6A[†] osas, mis on Prevenar 13-s unikaalne, oli statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus defineeritud järgmiselt: geomeetrisete keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 2.

Täiskasvanutel, keda oli vähemalt viie aasta jooksul enne kliinilist uuringut pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud, olid OPA tiitrite geomeetrised keskmised 12 ühise serotüübi osas Prevenar 13 manustamise järgselt mittehalvemad kui immuunvastus 23-valentsele pneumokokkidevastasele polüsahhariidvaktsiinile. Veelgi enam, nimetatud uuringus täheldati Prevenar 13 manustamisel statistiliselt olulisel määral suuremat immuunvastust 10 serotüübi puhul 12 ühisest serotüübist. Immuunvastus serotüüp 6A osas oli Prevenar 13 manustamise järgselt statistiliselt olulisel määral suurem kui pärast vaktsineerimist 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga.

Üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga vähemalt 70-aastastel täiskasvanutel, keda oli vähemalt viie aasta jooksul enne uuringusse lülitamist vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga, olid OPA tiitrid võrreldes ühe kuuga pärast vaktsineerimist langenud, kuid kõigi serotüüpide OPA tiitrid olid kõrgemad kui lähtetasemel:

	OPA tiitrite geomeetiline keskmine lähtetasemel	OPA tiitrite geomeetiline keskmine üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga
Vähemalt 70-aastased täiskasvanud, keda vähemalt eelneva viie aasta jooksul oli vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga	9...122	18...381

Immuunvastused erirühmadel

Allpool kirjeldatud seisunditega isikutel on pneumokokkhaiguse risk suurenenud. Prevenar 13 puhul leitud antikehade taseme kliiniline tähtsus nendes erirühmades on teadmata.

Sirprakuline aneemia

Prantsusmaal, Itaalias, Ühendkuningriigis, Ameerika Ühendriikides, Liibanonis, Egiptuses ja Saudi Araabias läbiviidud avatud ühe rühmaga uuringus manustati Prevenar 13 kaks annust 6-kuuliste

vahedega 158-le sirprakulise aneemiaga lapsele ja noorukile vanuses ≥ 6 kuni < 18 aastat, keda oli varem vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe või kahe annusega vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist. Pärast esimest vaktsineerimist kutsus Prevenar 13 esile antikehade taseme, mis olid nii IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide kui ka OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetuna vaktsineerimiseelse tasemega võrreldes statistiliselt tunduvalt kõrgem. Pärast teist annust olid immuunvastused võrreldavad vastustega pärast esimest annust. Üks aasta pärast teise annuse manustamist olid IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide ja OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetud antikehade tasemed kõrgemad kui enne Prevenar 13 esimese annuse manustamist, välja arvatud IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide serotüüpide 3 ja 5 osas, mis olid numbriliselt ühesugused.

Täiendavad immunogeensuse andmed Prevenari (7-valentne) kohta: sirprakulist aneemiat põdevad lapsed

Prevenari immunogeensust on uuritud avatud mitmekeskuselises uuringus 49-l sirprakulise aneemiaga imikul. Lapsi vaktsineeriti Prevenariga (3 annust ühekuuliste intervallidega alates 2 kuu vanusest) ja 46 neist said 15...18 kuu vanuses ka 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Pärast esmast vaktsineerimist oli 95,6 %-l uuringus osalejatest antikehade tase kõigi seitsme Prevenaris sisalduva serotüübi suhtes vähemalt 0,35 µg/ml. Pärast polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineerimist täheldati nende seitsme serotüübi vastaste antikehade kontsentratsioonide olulist suurenemist, mis näitas immunoloogilise mälu head väljakujunemist.

HIV-infektsioon

Lapsed ja täiskasvanud, keda ei ole varem pneumokokkidevastase vaktsiiniga vaktsineeritud
HIV-i nakatunud lapsed ja täiskasvanud, kellel oli CD4 ≥ 200 rakku/l (keskmine 717,0 rakku/µl), viiruskoormus $< 50\,000$ koopiat/ml (keskmine 2090,0 koopiat/ml) ja kellel ei esinenud AIDS-iga seotud ägedat haigust ning keda ei olnud varem pneumokokkidevastase vaktsiiniga vaktsineeritud, said 3 Prevenar 13 annust. Üldiste soovitude kohaselt manustati hiljem üks annus 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Vaktsiinid manustati 1-kuuliste intervallidega. Immuunvastuseid hinnati 259...270 hinnataval isikul ligikaudu 1 kuu pärast vaktsiini iga annuse manustamist. Pärast Prevenar 13 esimest annust leiti IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide ja OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetud antikehade tasemed, mis olid statistiliselt oluliselt kõrgemad võrreldes vaktsineerimiseelsete tasemetega. Pärast Prevenar 13 teise ja kolmanda annuse manustamist olid immuunvastused sarnased või suuremad kui pärast esimese annuse manustamist.

Täiskasvanud, keda on varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud

HIV-infektsiooniga täiskasvanutele vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli CD4 ≥ 200 rakku/µl (keskmine 609,1 rakku/µl) ja viiruskoormus $< 50\,000$ koopiat/ml (keskmine 330,6 koopiat/ml) ning puudus aktiivne AIDS-iga seotud haigus ja keda oli varem vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga, mida oli manustatud vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist, manustati 3 annust Prevenar 13 – uuringusse kaasamisel, 6 kuu ja 12 kuu möödumisel Prevenar 13 esimesest annusest. Immuunvastuseid hinnati 231...255 hinnataval isikul ligikaudu 1 kuu pärast iga Prevenar 13 annuse manustamist. Pärast esimest annust kutsus Prevenar 13 esile antikehade taseme, mis olid nii IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide kui ka OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetuna vaktsineerimiseelse tasemega võrreldes statistiliselt tunduvalt kõrgem. Pärast Prevenar 13 teist ja kolmandat annust olid immuunvastused esimese annuse järgsetega võrreldavad või suuremad. Uuringus said 162 isikut ühe eelneva 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini annuse, 143 isikut said kaks eelnevat ja 26 isikut rohkem kui kaks eelnevat pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini annust. Kaks või rohkem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini eelnevat annust saanud uuringus osalejatel oli immuunvastus sarnane ühe eelneva annuse saanute immuunvastusega.

Hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaat

Üle 2-aastased lapsed ja täiskasvanud, kellel on allogeenne hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaat (HTT) ja põhihaiguse täielik hematogeenne remissioon või väga hea osaline remissioon

lümfoomi ja müeloomi puhul, said Prevenar 13 kolm annust vähemalt 1-kuuliste intervallidega annuste vahel. Esimene annus manustati 3...6 kuud pärast HTT-d. Prevenar 13 neljas (revaktsineerimise) annus manustati 6 kuud pärast kolmanda annuse manustamist. Üldiste soovitude kohaselt manustati üks annus 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini 1 kuu pärast Prevenar 13 neljandat annust. Immuunvastuseid hinnati IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide järgi 168...211 hinnataval isikul ligikaudu 1 kuu pärast vaktsineerimist. Prevenar 13 kutsus esile kõrgema antikehade taseme pärast Prevenar 13 iga annuse manustamist. Pärast Prevenar 13 neljanda annuse manustamist olid immuunvastused kõigi serotüüpide korral oluliselt suuremad võrreldes kolmanda annuse manustamise järgsete tulemustega. Funktsionaalseid antikehade tiitreid (OPA-tiitrid) selles uuringus ei mõõdetud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduva manustamise toksilisuse, lokaalse talutavuse, reproduktsioonitoksilisuse ja arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Merevaikhape
Polüsorbaat 80
Süstevesi

Adjuvandi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml süstesuspensiooni (I tüüpi klaasist) viaalis, millel on hall lateksivabast klorobutüülkummist kork ja suletud alumiiniumist äratõmmatava kattega ja polüpropüleenist äratõmmatava kaanega.

Pakendi suurused: 1, 5, 10, 25 ja 50.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Säilitamisel võib täheldada valget sadet ja selget pealmist vedelikukihti. See ei viita

kasutamiskõlbmatusele.

Enne manustamist tuleb vaktsiini hoolikalt loksutada, et tekiks valge homogeenne suspensioon ja visuaalselt kontrollida osakeste sisaldumise ja/või füüsikaliste omaduste muutuse suhtes. Ärge kasutage, kui sisu ei vasta kirjeldusele.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. detsember 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prevenar 13 süstesuspensioon mitmeannuselises konteineris
pneumokokkidevastane konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (13-valentne, adsorbeeritud)

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab:

pneumokoki serotüübi 1 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 3 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 4 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 5 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 6A ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 6B ¹ kapsli polüsahhariidi	4,4 µg
pneumokoki serotüübi 7F ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 9V ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 14 ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 18C ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 19A ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 19F ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg
pneumokoki serotüübi 23F ¹ kapsli polüsahhariidi	2,2 µg

¹Konjugeeritud CRM₁₉₇ kandjavalguga, adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile.

Üks annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu 32 µg CRM₁₉₇ kandjavalgu ja 0,125 mg alumiiniumi.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

See on mitmeannuseline pakend. Annuste arv konteineris vt lõik 6.5.

3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon mitmeannuselises konteineris (4 annust).

Vaktsiin on valge homogeenne suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

6 nädala kuni 17 aasta vanuste imikute, laste ja noorukite aktiivne vaktsineerimine *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku vastu.

Üle 18-aastaste täiskasvanute ja eakate inimeste aktiivne vaktsineerimine *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse ja kopsupõletiku vastu.

Teave pneumokoki spetsiifiliste serotüüpide vastase kaitse kohta on esitatud lõikudes 4.4 ja 5.1.

Prevenar 13 kasutamine tuleb määrata kindlaks ametlike soovitude põhjal, arvestades invasiivse haiguse ja kopsupõletiku riski eri vanuserühmadele, kaasuvaid haigusi ja serotüübi epidemioloogiat erinevates geograafilistes piirkondades.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Prevenar 13 vaksineerimise ajakava peab põhinema ametlikel soovitudel.

Annustamine

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Prevenar 13 esimese annuse saanud imikutel on soovitatav vaksineerimiskuur Prevenar 13-ga lõpule viia.

6 nädala kuni 6 kuu vanused imikud

Kolmeannuseline esmane vaksineerimine

Soovitatav vaksineerimisskeem koosneb neljast 0,5 ml annusest. Imikute esmane vaksineerimine koosneb kolmest annusest, millest esimene manustatakse tavaliselt 2 kuu vanuses, jättes annuste vahele vähemalt 1-kuulise intervalli. Esimese annuse võib manustada juba kuue nädala vanuselt. Neljas (revaksineerimis)annus on soovitatav manustada 11 kuni 15 kuu vanuselt.

Kaheannuseline esmane vaksineerimine

Kui Prevenar 13 manustatakse imikute rutiinse vaksineerimisprogrammi raames, võib kasutada ka kolmest 0,5 ml annusest koosnevat ajakava. Esimese annuse võib manustada alates 2 kuu vanusest ja teise annuse 2 kuud hiljem. Kolmas (revaksineerimis)annus on soovitatav manustada 11 kuni 15 kuu vanuselt (vt lõik 5.1).

Enneaegsed imikud (< 37 rasedusnädalat)

Enneaegsete imikute soovitatav vaksineerimisskeem koosneb neljast 0,5 ml annusest. Imiku esmane vaksineerimine koosneb kolmest annusest, millest esimene manustatakse 2 kuu vanusele lapsele ja annuste vahele jäetakse vähemalt 1 kuu. Esimese annuse võib manustada juba kuue nädala vanuses. Neljas annus (revaksineerimisannus) on soovitatav manustada 11...15 kuu vanusele lapsele (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Vaksineerimata imikud ja ≥ 7 kuu vanused lapsed

7...11 kuu vanused imikud

Kaks 0,5 ml annust, vähemalt 1-kuulise intervalliga annuste vahel. Kolmas annus on soovitatav manustada teisel eluaastal.

12...23 kuu vanused lapsed

Kaks 0,5 ml annust, vähemalt 2-kuulise intervalliga annuste vahel (vt lõik 5.1).

2...17-aastased lapsed ja noorukid

Üks ühekordne 0,5 ml annus.

Prevenar 13 vaksineerimise ajakava eelnevalt (7-valentse) Prevenariga (*Streptococcus pneumoniae* serotüübid 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F) vaksineeritud imikutel ja lastel

Prevenar 13 sisaldab samu 7 serotüüpi kui Prevenar ning selles on kasutatud sama kandjavaliku CRM₁₉₇.

Kui imikul või lapsel on alustatud vaksineerimist Prevenariga, võib tema ajakavas igal ajal Prevenar 13-le üle minna.

7-valentse Prevenariga täielikult immuniseeritud lapsed (vanuses 12...59 kuud)

Lapsed, keda on eelnevalt täielikult immuniseeritud 7-valentse Prevenariga, peaksid saama ühe annuse 0,5 ml Prevenar 13-t, et kutsuda esile immuunvastus täiendavale kuuele serotüübile. Prevenar 13

annus tuleb manustada mitte varem kui 8 nädalat pärast viimase 7-valentse Prevenari annuse saamist (vt lõik 5.1).

5...17-aastased lapsed ja noorukid

5...17-aastased lapsed võivad saada ühekordse Prevenar 13 annuse, kui neid on eelnevalt vaktsineeritud ühe või mitme Prevenari annusega. Prevenar 13 annuse peab manustama vähemalt 8 nädalat pärast viimase Prevenar (7-valentse) annuse manustamist (vt lõik 5.1).

Üle 18-aastased täiskasvanud ja eakad

Üks ühekordne annus.

Revaktsineerimise vajadus Prevenar 13 täiendava annusega ei ole tõestatud.

Sõltumata pneumokokkidevastase vaktsineerimise staatusest, tuleb sel juhul, kui 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini kasutamist peetakse vajalikuks, manustada Prevenar 13 esimesena (vt lõik 5.1).

Eirirühmad

Isikud, kellel esineb invasiivse pneumokokkhaiguse teket soodustav seisund (nt sirprakuline aneemia või HIV-infektsioon), sealhulgas need, keda varem on 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe või mitme annusega vaktsineeritud, võivad saada vähemalt ühe Prevenar 13 annuse (vt lõik 5.1).

Isikutel, kellele on tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon (HTT), koosneb soovitatav immuniseerimistsükkel neljast Prevenar 13 annusest, millest igaüks on 0,5 ml. Esimene tsükkel koosneb kolmes annusest, millest esimene annus antakse 3...6 kuud pärast HTT-d ja annuste vahel on vähemalt 1-kuuline intervall. Neljas (revaktsineerimise) annus soovitatakse manustada 6 kuud pärast kolmandat annust (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Vaktsiini manustatakse intramuskulaarse süstina. Eelistada tuleks imikutel reie anterolateraalset külge (*m. vastus lateralis*) või lastel ja täiskasvanutel õlavarre deltalihast.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või difteeria toksoidi suhtes.

Nagu teistegi vaktsiinide puhul, tuleb ägeda raskekujulise, palavikuga kulgeva haiguse puhul Prevenar 13 manustamine edasi lükata. Vähemolulise infektsiooni, näiteks nohu puhul, ei ole vaktsineerimise edasilükkamine vajalik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Prevenar 13 ei tohi manustada intravaskulaarselt.

Nagu kõikide süstitavate vaktsiinide puhul, peab vastav meditsiiniline abi ja järelevalve olema alati kohe kättesaadav juhuks, kui pärast vaktsiini manustamist tekib harvaesinev anafülaktiline reaktsioon.

Seda vaktsiini ei tohi manustada intramuskulaarse süstina isikutele, kellel on trombotsütopeenia või muu hüübimishäire, mille puhul intramuskulaarne süstimine on vastunäidustatud, kuid võib manustada subkutaanselt, kui ravist oodatav kasu ületab kindlalt võimaliku ohu (vt lõik 5.1).

Prevenar 13 kaitseb ainult vaktsiinis sisalduvate *Streptococcus pneumoniae* serotüüpide vastu ega kaitse muude invasiivset haigust, kopsupõletikku või keskkõrvapõletikku põhjustavate mikroorganismide vastu. Nagu teisedki vaktsiinid, ei pruugi Prevenar 13 kaitsta pneumokokist

põhjustatud haiguste vastu kõiki vaksineeritud isikuid. Kõige uuema epidemioloogilise teabe saamiseks tuleb konsulteerida vastava riikliku organisatsiooniga.

Nõrgenenud immuunvastus aktiivsele immuniseerimisele võib tekkida pärssitud immuunsüsteemiga isikutel, tingituna kas immunosupressiivsest ravist, geenidefektist, HIV-infektsioonist või muust põhjusest.

Ohutuse ja immunogeensuse kohta sirprakulise aneemiaga, HIV-infektsiooniga või hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga isikutel on andmed piiratud (vt lõik 5.1). Puuduvad andmed Prevenar 13 ohutuse ja immunogeensuse kohta teistes spetsiifilistes immuunpuudulikkusega isikute gruppides (nt pahaloomulised kasvaja või nefrootiline sündroom) ning vaksineerimist tuleb kaaluda iga juhtumi puhul eraldi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Kliinilistes uuringutes kutsus Prevenar 13 esile immuunvastuse kõigile kolmeteistkümnele vaktsiinis sisalduvale serotüübile. Pärast revaksineerimisannust immuunsuse tase serotüübi 3 suhtes imikuea vaksineerimise järgse tasemega võrreldes ei suurenenud; selle leiu kliiniline asjakohasus serotüübi 3 suhtes immunoloogilise mälu esilekutsumise suhtes ei ole teada (vt lõik 5.1).

Funktsionaalsete antikehade teke (OPA tiitrid $\geq 1:8$) serotüüpide 1, 3 ja 5 suhtes oli proportsionaalselt kõrge. OPA tiitrite geomeetriselised keskmised olid aga madalamad kui vaktsiini ülejäänud täiendavate serotüüpide suhtes; selle leiu kliiniline asjakohasus kaitse efektiivsuse suhtes ei ole teada (vt lõik 5.1).

Piiratud andmed on näidanud, et 7-valentne Prevenar (esmasel vaksineerimisel kolme annusega) kutsus sirprakulise aneemiaga väikelastel esile vastuvõtava immuunvastuse, kusjuures selle ohutusprofiil sarnaneb kõrge riskita rühmades täheldatud profiiliga (vt lõik 5.1).

Alla 2 aasta vanuseid lapsi tuleb vaksineerida nende vanusega sobiva Prevenar 13 ajakava järgi (vt lõik 4.2). Pneumokokkidevastase konjugeeritud vaktsiini kasutamine ei asenda 23-valentsete pneumokokkidevastaste polüsahhariidvaktsiinide kasutamist ≥ 2 aasta vanustel lastel haigusseisunditega (nt sirprakuline aneemia, asplenia, HIV-infektsioon, krooniline haigus või immuunpuudulikkus), mille puhul risk haigestuda *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivsetesse haigustesse on suurenenud. Kui see on soovitatav, peaks kõrge riskiga ≥ 24 kuu vanuseid lapsi, keda on varem vaksineeritud Prevenar 13-ga, vaksineerima 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga. Intervall 13-valentse pneumokokkidevastase konjugeeritud vaktsiini (Prevenar 13) ja 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamise vahel ei tohi olla vähem kui 8 nädalat. Puuduvad andmed selle kohta, kas 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini kasutamine eelnevalt vaksineerimata või Prevenar 13-ga vaksineeritud lastel võib põhjustada ebapiisavat immuunvastust Prevenar 13 järgmistele annustele suhtes.

Esmase vaksineerimiskuuri manustamisel väga enneaegsetele imikutele (sündinud ≤ 28 rasedusnädalal), eriti varasema respiratoorse ebaküpsuse korral, tuleb arvesse võtta apnoe riski ja 48...72 tundi kestva respiratoorse jälgimise vajadust. Kuna vaksineerimisest tulenev kasu selles imikute rühmas on suur, ei tohiks vaksineerimisest loobuda ega seda edasi lükata.

Vaktsiini serotüübid kaitsevad keskkõrvapõletiku vastu vähem kui invasiivse haiguse vastu. Kuna keskkõrvapõletikku põhjustavad ka paljud muud organismid peale vaktsiinis sisalduvate pneumokoki serotüüpide, kaitseb vaktsiin kõigi keskkõrvapõletike vastu vähe (vt lõik 5.1).

Prevenar 13 manustamisel koos Infanrix hexaga (DTPa HBV-IPV/Hib) on febrilsete reaktsioonide esinemissagedus samasugune, nagu on täheldatud Prevenari (7-valentne) manustamisel koos Infanrix hexaga (vt lõik 4.8). Prevenar 13 ja Infanrix hexa kooskasutamisel on täheldatud krampide (koos

palavikuga või ilma) ja hüpotoonilise hüperaktiivse episoodi esinemissageduste suurenemist (vt lõik 4.8).

Palavikuvastase raviga tuleb alustada vastavalt kohalikele ravijuhistele laste puhul, kellel on krampidega kulgev haigus või kellel on esinenud febriliseid krambihooe, ning kõikide laste puhul, kellele manustatakse Prevenar 13 samaaegselt täisrakulise läkaköha vaktsiini.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt koos ükskõik millise vaktsiinantigeeniga, kas ühevalentsete või kombineeritud vaktsiinidena: difteeria, teetanus, atsellulaarne või täisrakuline läkaköha vaktsiin, *Haemophilus influenzae* tüüp b, inaktiveeritud poliomüeliidivaktsiin, B-hepatiit (Infanrix Hexa kohta vt lõik 4.4), meningokoki serogrupp C, leetrid, mumps, punetised, tuulerõuged ja rotaviiruse vaktsiin.

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt ka teetanustoksoidi konjugeeritud meningokoki serogruppide A, C, W ja Y polüsahhariidvaktsiiniga 12...23 kuu vanustele lastele, keda on eelnevalt adekvaatselt Prevenar 13-ga vaktsineeritud (vastavalt kohalikele kehtivatele immuniseerimisjuhistele).

Andmed turuletulekujärgsest kliinilisest uuringust, kus hinnati palavikuvastaste ravimite (ibuprofeen ja paratsetamool) profülaktilise kasutamise mõju immuunvastusele Prevenar 13 suhtes viitavad sellele, et paratsetamooli samaaegne või vaktsineerimisega samal päeval manustamine võib vähendada imikuea vaktsineerimise järgset immuunvastust Prevenar 13-le. Immuunvastused 12 kuu vanuselt manustatud revaktsineerimisannusele jäid mõjutamata. Antud leiu kliiniline tähtsus on teadmata.

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat

Hetkel puuduvad andmed kasutamise kohta samaaegselt teiste vaktsiinidega.

Täiskasvanud vanuses 18...49 aastat

Puuduvad andmed kasutamise kohta samaaegselt teiste vaktsiinidega.

Täiskasvanud vanuses 50 aastat ja vanemad

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt hooajalise kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV).

Kahes uuringus, mis viidi läbi 50...59-aastastel ja 65-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, näidati, et Prevenar 13 võib manustada samaaegselt koos kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV). Vastused kõigile kolmele TIV antigeenile olid sarnased, kui TIV-i manustati üksi või koos Prevenar 13-ga.

Prevenar 13 manustamisel samaaegselt kolmevalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (TIV) olid immuunvastused Prevenar 13-le madalamad kui ainult Prevenar 13 manustamisel, kuid pikajaline toime antikehade tasemetele vereringes puudus.

Kolmandas uuringus täiskasvanutega vanuses 50...93 aastat näidati, et Prevenar 13 võib manustada samaaegselt hooajalise neljavalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga (*Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccine*, QIV). Immuunvastused kõigile neljale QIV tüvele ei olnud halvemad Prevenar 13 ja QIV samaaegsel manustamisel kui ainult QIV manustamisel.

Immuunvastused Prevenar 13-le ei olnud halvemad Prevenar 13 ja QIV samaaegsel manustamisel kui ainult Prevenar 13 manustamisel. Kolmevalentsete vaktsiinidega samaaegsel manustamisel olid immuunvastused mõnede pneumokoki serotüüpidele nõrgemad kui mõlema vaktsiini samaaegsel manustamisel.

Samaaegset kasutamist teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

Erinevaid süstitavaid vaktsiine tuleb manustada alati erinevatesse vaktsineerimiskohtadesse.

Prevenar 13 ja 23-valentse polüsahhariidvaktsiini samaaegset manustamist ei ole uuritud. Kliinilistes uuringutes, milles Prevenar 13 manustati üks aasta pärast 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini manustamist, olid immuunvastused kõigi serotüüpide osas madalamad kui Prevenar 13 manustamisel patsientidele, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga immuniseeritud. Antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed 13-valentse pneumokokkidevastase konjugeeritud vaktsiini kasutamise kohta rasedatel. Seetõttu tuleb vältida Prevenar 13 kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Pole teada, kas 13-valentne pneumokokkidevastane konjugeeritud vaktsiin eritub rinnapiima.

Fertiilsus

Katseloomadel läbi viidud uuringud ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Prevenar 13 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4.8 „Kõrvaltoimed“ mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Turuletulekujärgsete kõrvaltoimete esinemissageduse analüüs, milles võrreldi rühma, kellele manustati Prevenar 13 koos Infanrix Hexaga selle rühmaga, kellele manustati ainult Prevenar 13, viitavad krampide (koos palavikuga või ilma) ja hüpotoonilise hüporeaktiivse episoodi riski võimalikule suurenemisele.

Järgmises lõigus on loetletud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimed kõikides vanuserühmades organsüsteemide ja esinemissageduse kahanemisjärjekorra alusel. Sagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Vaktsiini ohutust hinnati kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles 4429 tervele imikule manustati alates 6 nädala vanusest esmasel vaktsineerimisel 14 267 annust ja 11...16 kuu vanuses revaktsineerimisannus. Kõikides uuringutes imikutega manustati Prevenar 13 samaaegselt rutiinsete pediatriliste vaktsiinidega (vt lõik 4.5).

Ohutust hinnati ka 354 varem vaktsineerimata lapsel (7 kuu kuni 5 aasta vanuses).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed lastel vanuses 6 nädalat kuni 5 aastat olid reaktsioonid vaktsineerimiskohal, palavik, ärrituvus, isu vähenemine ja unevajaduse suurenemine ja/või vähenemine.

Kliinilises uuringus imikutel, keda vaksineeriti 2, 3 ja 4 kuu vanuses, teatati palavikust $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ sagedamini imikutel, keda vaksineeriti Prevenariga (7-valentne) samaaegselt koos Infanrix hexaga (28,3...42,3%), kui imikutel, keda vaksineeriti ainult Infanrix hexaga (15,6...23,1%). Pärast revaksineerimisannust 12 kuni 15 kuu vanuses esines $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ palavikku 50% nendest imikutest, kes said Prevenari (7-valentne) ja Infanrix hexat korraga, võrreldes 33,6%-ga imikutest, kes said ainult Infanrix hexat. Need reaktsioonid olid enamjaolt möödukad ($39\text{ }^{\circ}\text{C}$ või alla selle) ja mööduvad.

Esmase vaksineerimise ajal Prevenar 13-ga esines vaksineerimiskoha reaktsioone üle 12 kuu vanustel lastel sagedamini kui imikutel.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Prevenar 13 ohutusprofiil kliinilistes uuringutes sarnanes Prevenariga. Järgmised sagedused põhinevad kõrvaltoimetel, mida hinnati kliinilistes uuringutes Prevenar 13-ga:

Immuunsüsteemi häired:

Harv: ülitundlikkusreaktsioon, sh näoturse, düspnoe, bronhospasm

Närvisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: krampid (sealhulgas febrilised krampid)

Harv: hüpotooniline-hüporeaktiivne episood

Seedetrakti häired:

Väga sage: isu vähenemine

Sage: oksendamine; diarröa

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: lööve

Aeg-ajalt: nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: pürektsia; ärritus; erütem, kõvenemine/turse või valu/valulikkus vaksineerimiskohal; unisus; unehäired erütem või kõvenemine/paistetus vaksineerimiskohal 2,5 cm...7,0 cm (pärast revaksineerimisannust ja vanematel lastel [2...5-aastased])

Sage: pürektsia $> 39^{\circ}\text{C}$; liigutuste piiratus vaksineerimiskohal (valu tõttu); erütem või kõvenemine/paistetus vaksineerimiskohal 2,5 cm...7,0 cm (pärast imikueas vaksineerimist)

Aeg-ajalt: erütem, paistetus/kõvenemine vaksineerimiskohal $> 7,0\text{ cm}$; nutmine.

Lisainformatsioon erirühmade kohta:

Apnoe väga enneaegsetel imikutel (sündinud ≤ 28 . rasedusnädalal) (vt lõik 4.4).

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat

Ohutust hinnati 592 lapsel (294 lapsel vanuses 5...10 aastat, keda oli varem immuniseeritud vähemalt ühe annuse Prevenariga ning 298 lapsel vanuses 10...17 aastat, kes ei olnud saanud pneumokokkidevastast vaktsiini).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat olid:

Närvisüsteemi häired:

Sage: peavalud

Seedetrakti häired:

Väga sage: isu vähenemine

Sage: oksendamine; kõhulahtisus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: lööve; nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage: ärrituvus; erütem vaksineerimiskohal; kõvenemine/turse või valu/valulikkus; unisus; unehäired; hellus vaksineerimiskohal (avaldub liigutustega)

Sage: pürektsia.

Selles vanusegrupis võivad esineda ka need kõrvaltoimed, mida on eelnevalt täheldatud 6 nädala kuni 5 aasta vanustel imikutel ja lastel, kuid mis seoses väikese katsealuste arvuga ei ilmnenu selle uuringu käigus.

Lisateave erirühmade kohta

Sirprakulise aneemia, HIV-infektsiooni või hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga lastel ja noorukitel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, välja arvatud see, et peavalu, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, väsimus, artralgia ja müalgia olid väga sagedased kõrvaltoimed.

Üle 18-aastased täiskasvanud ja eakad

Ohutust hinnati 7 kliinilises uuringus, mis hõlmasid 91 593 täiskasvanud patsienti vanuses 18...101 eluaastat. Prevenar 13 manustati 48 806 täiskasvanule, neist 2616 (5,4%) olid vanuses 50...64 eluaastat ja 45 291 (92,8%) olid vanuses 65 aastat või vanemad. Üks 7 uuringust hõlmas täiskasvanuid (n = 899) vanuses 18...49 aastat, kellele manustati Prevenar 13 ja keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaksineeritud. Prevenar 13 saanud täiskasvanud patsientidest 1916 olid vaksineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vähemalt kolm aastat enne uuringut ja 46 890 patsienti ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaksineeritud.

Väiksemat kõrvaltoimete esinemissagedust seostati kõrgema vanusega; üle 65-aastastel täiskasvanutel (sõltumata varasemast pneumokokkidevastase vaksineerimise staatusest) täheldati vähem kõrvaltoimeid võrreldes nooremate täiskasvanutega, kusjuures kõrvaltoimed esinesid üldiselt kõige sagedamini noorimatel täiskasvanutel vanuses 18...29 aastat.

Üldiselt olid kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad kõikides gruppides sarnased, väljaarvatud oksendamine, mis oli väga sage ($\geq 1/10$) täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) kõikides teistes vanusegruppides ning pürektsia, mis oli väga sage kõrvaltoime täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat ja sage kõikides teistes vanusegruppides. Tõsine vaksineerimiskoha valu/hellus ja tõsine käte liigutuste piiratus esines väga sagedase kõrvaltoimena täiskasvanutel vanuses 18...39 aastat ja sagedasena kõikides teistes vanusegruppides.

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed

Kuues uuringus hinnati pärast vaksineerimist igapäevaselt 14 päeva vältel ja ühes uuringus 7 päeva vältel suunatult lokaalseid reaktsioone ja süsteemseid kõrvaltoimeid. Alljärgnevad esinemissagedused põhinevad kõrvaltoimetel, mida hinnati Prevenar 13 kliinilistes uuringutes täiskasvanutel:

Ainevahetus ja toitumishäired:

Väga sage: isu vähenemine

Närvisüsteemi häired:

Väga sage: peavalud

Seedetrakti häired:

Väga sage: diarröa; oksendamine (täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat)
Sage: oksendamine (täiskasvanutel vanuses 50 aastat ja vanemad)
Aeg-ajalt: iiveldus

Immuunsüsteemi häired:

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas näotursee, düspnoe, bronhospasm

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Väga sage: lööve

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage : külmavärinad; kurnatus; erüteem vaksineerimiskohal; kõvenemine/paistetus vaksineerimiskohal; valu/hellus vaksineerimiskohal (tõsine valu/hellus vaksineerimiskohal täiskasvanutel vanuses 18...39 aastat); käte liigutuste piiratus (tõsine käte liigutuste piiratus täiskasvanutel vanuses 18...39 aastat)
Sage: pürektsia (väga sage täiskasvanutel vanuses 18...29 aastat)
Aeg-ajalt: lümfadenopaatia lokaliseerunud vaksineerimiskohapiirkonda

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

Väga sage: liigesevalu; lihasevalu.

Kokkuvõttes ei täheldatud Prevenar 13 manustamisel täiskasvanud patsientidele erinevust kõrvaltoimete esinemissageduses sõltuvalt sellest, kas patsiente oli varem vaksineeritud pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiiniga või mitte.

Lisateave erirühmade kohta

HIV-infektsiooniga täiskasvanutel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, välja arvatud see, et palavik ja oksendamine olid väga sagedased ja iiveldus sage.

Täiskasvanutel, kellele on tehtud hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon, on samasuguse esinemissagedusega kõrvaltoimed, välja arvatud palavik ja oksendamine, mis olid väga sagedased.

Prevenar 13 manustamisel koos kolmevalentse inaktiveeritud gripivaksiiniga (TIV) täheldati ainult TIV-i manustamisega või ainult Prevenar 13 manustamisega võrreldes mõne suunatult otsitud süsteemse reaktsiooni suuremat esinemissagedust (esimesel juhul peavalu, külmavärinad, lööve, söögiisu vähenemine, liigese- ja lihasevalu ning teisel juhul peavalu, kurnatus, külmavärinad, söögiisu vähenemine ja liigesevalu).

Prevenar 13 turuletulekujärgsel perioodil esinenud kõrvaltoimed

Järgmisi loetakse Prevenar 13 kõrvaltoimeteks. Kuna need kõrvaltoimed pärinevad spontaansetest teadetest, mille sagedust ei ole võimalik määratleda, tuleb käsitleda neid kui teadmata sagedusega.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

lümfadenopaatia (lokaliseerunud vaksineerimiskoha piirkonda)

Immuunsüsteemi häired:

anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, sealhulgas šokk; angioödeem

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

multiformne erüteem

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

nõgestõbi vaksineerimiskohal; dermatiit vaksineerimiskohal; kihelus vaksineerimiskohal; õhetus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Prevenar 13 üleannustamist on esinenud imikutel ja lastel järgnevate annuste soovitatud intervallist varasema manustamisena. Üleannustamisel esinenud kõrvaltoimed on üldjuhul samad, mida on teatatud Prevenar 13 soovitusliku pediatrilise ajakava järgimisel manustatud annuste puhul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, pneumokokkidevastased vaktsiinid; ATC-kood: J07AL02

Prevenar 13 sisaldab 7 pneumokoki kapsli polüsahhariidi, mida sisaldab ka Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ning lisaks veel 6 polüsahhariidi (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), mis on kõik konjugeeritud CRM₁₉₇ kandjavalguga.

Haiguskoormus

6 nädala kuni 5 aasta vanused imikud ja lapsed

Serotüüpide jälgimise põhjal Euroopas enne Prevenari kasutuselevõtmist hõlmab Prevenar 13 hinnangute kohaselt 73...100% (olenevalt riigist) serotüüpidest, mis kutsuvad alla 5-aastastel lastel esile pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse. Selles vanuserühmas põhjustavad serotüübid 1, 3, 5, 6A, 7F ja 19A olenevalt riigist, uuritud ajavahemikust ja Prevenari kasutamisest 15,6% kuni 59,7% invasiivsetest haigustest.

Äge keskkõrvapõletik on erinevate etioloogiatega levinud lastehaigus. Bakterid võivad põhjustada 60...70% ägeda keskkõrvapõletiku kliinilistest episoodidest. *S. pneumoniae* on kogu maailmas üks levinumaid bakteriaalse ägeda keskkõrvapõletiku põhjustajaid.

Prevenar 13 hõlmab hinnanguliselt üle 90% neist serotüüpidest, mis tekitavad antimikroobsete ainete suhtes resistentseid pneumokokist põhjustatud invasiivseid haigusi.

6...17 aasta vanused lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat on pneumokokist põhjustatud haiguste esinemissagedus väike, kuid siiski on teatud kaasuvate haiguste puhul suurenenud haigestumise ja suremuse risk.

Üle 18-aastased täiskasvanud ja eakad

Pneumokokist põhjustatud haiguste kõige sagedasem kliiniline avaldumisvorm täiskasvanutel on kopsupõletik.

Olmetekkelise kopsupõletiku ja invasiivse pneumokokkhaiguse esinemissagedus Euroopas riigiti erineb, suureneb vanuses üle 50 aasta ja on suurim isikutel vanuses ≥ 65 aastat. *S. pneumoniae* on olmetekkelise kopsupõletiku kõige sagedasem põhjus ja hinnanguliselt tuleneb sellest ligikaudu 30% kõikidest olmetekkelise kopsupõletiku juhtumitest, mille puhul arenenud riikides on täiskasvanud vajanud hospitaliseerimist.

Invasiivse pneumokokkhaiguse kõige sagedasemad avaldumisvormid täiskasvanutel on baktereemiaga kulgev kopsupõletik (ligikaudu 80% invasiivse pneumokokkhaiguse juhtudest täiskasvanutel),

ebaselge algkoldega baktereemia ja meningiit. Jälgimisuuringute andmetel, mis toimusid pärast Prevenari juurutamist, kuid enne Prevenar 13 juurutamist lapsea vaksineerimisprogrammi, võivad Prevenar 13-s olevad pneumokokkide serotüübid põhjustada vähemalt 50...76% (sõltuvalt riigist) kõigist invasiivse pneumokoki poolt põhjustatud haiguse juhtudest täiskasvanutel.

Olmekkelise kopsupõletiku ja invasiivse pneumokokkhaiguse tekkerisk on suurenenud ka olemasolevate krooniliste haigustega täiskasvanutel, eriti nendel, kellel on anatoomiline või funktsionaalne asplenia, diabeet, astma, krooniline südame-veresoonkonna-, kopsu-, neeru- või maksahaigus, ning on kõige suurem immuunosupresseeritud isikutel, näiteks pahaloomuliste hematoloogiliste haiguste või HIV-infektsiooni korral.

Prevenar 13 immunogeensuse kliinilised uuringud imikutel, lastel ja noorukitel

Prevenar 13 efektiivsust kaitsmisel pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse vastu ei ole hinnatud. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitustest lähtudes on hinnangud pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse vastase potentsiaalse efektiivsuse hindamisele imikutel ja väikelastel põhinenud Prevenar 13 ja Prevenari, mille kaitse efektiivsus on tõestatud, seitsmele ühisele serotüübile tekkinud immuunvastuste võrdlemisel (Prevenari (7-valentne) efektiivsuse kohta imikutel ja lastel vt allpool). Mõõdeti ka 6 täiendavale serotüübile tekkinud immuunvastuseid.

Uuring Prevenar 13-ga, mis sisaldab säilitusainet 2-fenoksüetanool (2-PE)

Säilitusainet 2-PE sisaldava Prevenar 13 (mitmeannuselises konteineris) ohutust ja immunogeensust võrreldi ilma säilitusaineta Prevenar 13 vastavate näitajatega tervetel imikutel vanuses 8, 12 ja 16 nädalat (250 imikut rühmas).

Pneumokokkidevastaseid immuunvastuseid võrreldi samaväärsuse kriteeriumide alusel, sealhulgas võrreldi isikute osakaalu, kellel oli seerumis polüsahhariidi serotüübi vastase spetsiifilise IgG sisaldus $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, ning IgG kontsentratsioonide geomeetrilisi keskmisi ühe kuu möödumisel imiku vaksineerimisest. Peale selle võrreldi Prevenar 13 (kas 2-PE-ga või ilma) saanud uuringus osalejatel funktsionaalsete antikehade (OPA) tiitrite geomeetrilisi keskmisi.

IgG sisalduse $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ saavutanud osalejate samaväärsus leidis kinnitust kõigi 13 serotüübi puhul (97,5% usaldusvahemiku alampiir ravivastusega osalejate osakaalu rühmadevahelises erinevuses $0,35 \mu\text{g/ml}$ juures oli $> -10\%$). Lisaks sellele vastasid kõik 13 serotüüpi eelnevalt määratud samaväärsuskriteeriumitele IgG kontsentratsioonide geomeetriliste keskmiste osas (97,5% CI alampiir kontsentratsioonide geomeetriliste keskmiste koefitsiendis [GMR suhe] oli suurem kui 0,5).

Samamoodi olid OPA tiitrite geomeetrilised keskmised mõlemas rühmas sarnased, välja arvatud serotüübi 3 puhul, mis oli madalam, ja serotüübi 18C puhul, mis oli kõrgem rühmas, kus manustati 2-PE sisaldavat Prevenar 13.

Uuringud Prevenar 13-ga, mis ei sisalda säilitusainet 2-PE

Immuunvastused pärast imikute esmast kolmeannuselist vaksineerimist

Mitmes Euroopa riigis ja USAs on läbi viidud kliinilisi uuringuid erinevate vaksineerimise ajakavadega, sealhulgas kaks randomiseeritud samaväärsusuuringut (Saksamaal 2-, 3- ja 4-kuulise esmase vaksineerimisena [006] ja USAs 2-, 4- ja 6-kuulise esmase vaksineerimisena [004]). Pneumokokkidevastaseid immuunvastuseid võrreldi neis kahes uuringus samaväärsuse kriteeriumide alusel, sealhulgas võrreldi isikute osakaalu, kellel oli seerumis polüsahhariidi serotüübi vastase spetsiifilise IgG tase $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ühe kuu möödumisel esmasest vaksineerimisest ning IgG kontsentratsioonide geomeetrilisi keskmisi (ELISA GMC); peale selle võrreldi funktsionaalsete antikehade tiitrid (OPA) Prevenar 13 ja Prevenari kasutanud uuringus osalejatel. Kuue täiendava serotüübi puhul võrreldi neid väärtusi väikseima ravivastusega, mis tekib seitsmele ühisele serotüübile Prevenari saavatel isikutel.

Immuunvastuste samaväärsuse võrdlus uuringus 006 lähtudes polüsahhariidivastase IgG kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ saavutanud imikute osakaalust on esitatud tabelis 1. Uuringu 004 tulemused olid sellega sarnased. Prevenar 13 samaväärsust (rühmade immuunvastusega $0,35 \mu\text{g/ml}$ uuringus osalejate osakaalude vahe 95% usaldusvahemiku alampiir oli $> -10\%$) tõestati kõigi 7 ühise serotüübi suhtes, välja arvatud serotüüp 6B uuringus 006 ja serotüübid 6B ja 9V uuringus 004, kus sellest jäi veidi puudu. Kõik seitse ühist serotüüpi vastasid IgG ELISA GMC eelnevalt määratud samaväärsuskriteeriumitele. Prevenar 13 kutsus 7 ühise serotüübi puhul esile võrreldavad, kuigi veidi madalamad antikehade tasemed kui Prevenar. Nende erinevuste kliiniline tähtsus ei ole teada.

6 täiendava serotüübi puhul tõestati samaväärsust uuringus 006, lähtudes antikehade kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ saavutanud imikute osakaalust ja IgG ELIAS GMC-de võrdlusest, ning uuringus 004 viie puhul 6 serotüübist, välja arvatud serotüüp 3. Serotüübi 3 puhul saavutati Prevenar 13 saanud isikute seas seerumi IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ tase 98,2%-l (uuring 006) ja 63,5%-l (uuring 004).

Tabel 1. Uuringus osalejate osakaal, kellel saavutati pärast imikute vaksineerimise 3. annust pneumokoki kapsli polüsahhariidi IgG antikehade kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ – uuring 006			
Serotüüp	Prevenar 13 % (N=282...285)	7-valentne Prevenar % (B=277...279)	Vahe (95% usaldusvahemik)
7-valentse Prevenari serotüübid			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5; 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0; -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4; 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9; 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2; 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8; 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0; 4,5)
Prevenar 13-s sisalduvad täiendavad serotüübid			
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)

* Prevenari kasutamisel oli madalaima immuunvastuse saavutamise määraga serotüüp 6B uuringus 006 (87,1%).

Prevenar 13 kutsus uuringutes 004 ja 006 esile funktsionaalsete antikehade tekke vaktsiini kõigi 13 serotüübi suhtes. 7 ühise serotüübi puhul ei olnud rühmade vahel erinevusi uuringus osalejate osakaalus, kellel oli OPA tiiter $\geq 1:8$. Kõigi seitsme ühise serotüübi suhtes saavutasid uuringutes 006 ja 004 vastavalt $> 96\%$ ja $> 90\%$ Prevenar 13 kasutanud uuringus osalejatest OPA tiitri $\geq 1:8$ ühe kuu jooksul pärast esmast vaksineerimist.

Kõigi 6 ülejäänud täiendava serotüübi suhtes kutsus Prevenar 13 uuringutes 004/006 esile OPA tiitrid $\geq 1:8$ 91,4...100%-l vaksineeritustest ühe kuu jooksul pärast esmast vaksineerimist. Serotüüpide 1, 3 ja 5 puhul olid funktsionaalsete antikehade (OPA) tiitrite geomeetrised keskmised madalamad kui ülejäänud täiendavate serotüüpide puhul; selle tulemuse kliiniline asjakohasus kaitse efektiivsuse suhtes ei ole teada.

Immuunvastused imikutel pärast esmast kaheannuselise vaksineerimist

Immunogeensust pärast imikute kaheannuselise vaksineerimist on dokumenteeritud neljas uuringus. Imikute osakaal, kellel saavutati ühe kuu möödumisel teisest annusest pneumokoki kapsli polüsahhariidi vastane IgG kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, oli vaktsiini 11 serotüübi puhul 13-st 79,6% kuni 98,5%. Kõikides uuringutes oli vähem imikuid, kellel saavutati see antikehade kontsentratsioon serotüüpide 6B (27,9% kuni 57,3%) ja 23F (55,8% kuni 68,1%) suhtes 2 ja 4 kuu vaksineerimise ajakava puhul, võrreldes 58,4%-ga serotüübi 6B ja 68,6%-ga 23F suhtes uuringus, kus kasutati 3 ja 5 kuu ajakava. Pärast revaksineerimisannust tekkisid vaktsiini kõikide serotüüpide, sealhulgas 6B ja

23F suhtes immuunvastused, mis näitasid kaheannuselise esmase vaktsineerimise piisavat efektiivsust. Ühes Ühendkuningriigis toimunud uuringus oli funktsionaalsete antikehade (OPA) tekkimine Prevenari ja Prevenar 13 rühmas pärast esmast vaktsineerimist kahe ja nelja kuu vanuses ja pärast revaktsineerimisannust 12 kuu vanuses võrreldav kõikide serotüüpide suhtes, kaasa arvatud 6B ja 23F. Prevenar 13-ga vaktsineeritud tekkis pärast imikuea vaktsineerimist immuunvastus OPA tiitriga $\geq 1:8$ vähemalt 87%-l ning pärast revaktsineerimisannust vähemalt 93%-l. Serotüüpide 1, 3 ja 5 puhul olid OPA tiitrite geomeetrised keskmised madalamad kui ülejäänud täiendavate serotüüpide puhul; selle tulemuse kliiniline asjakohasus ei ole teada.

Revaktsineerimise immuunvastused imikutel pärast esmast kahe- ja kolmeannuselise vaktsineerimist

Pärast revaktsineerimisannust suurenesid antikehade kontsentratsioonid revaktsineerimiseelse tasemega võrreldes kõigi 13 serotüübi suhtes. Revaktsineerimisjärgsed antikehade kontsentratsioonid olid 12 serotüübi puhul kõrgemad kui pärast imikute esmast vaktsineerimist saavutatud kontsentratsioonid. See tulemus näitab esmase vaktsineerimise (immunoloogilise mälu loomise) piisavat efektiivsust. Pärast revaktsineerimisannust immuunsuse tase serotüübi 3 suhtes imikuea vaktsineerimise järgse tasemega võrreldes ei suurenenud; selle leiu kliiniline asjakohasus serotüübi 3 suhtes immunoloogilise mälu esilekutsumise suhtes ei ole teada.

Antikehade tekkimine kahe- või kolmeannuselisele imikuea vaktsineerimisele järgnenud revaktsineerimisannuste manustamisel oli vaktsiini kõigi 13 serotüübi puhul võrreldav.

7 kuu kuni 5 aasta vanustel lastel tekivad pärast nende vanusele vastavat vaktsineerimist ajakava järgi (mida on kirjeldatud lõigus 4.2) kõigile 13 serotüübile kapsli polüsahhariidide vastased IgG antikehad, mille tase on vähemalt võrreldav imikuea esmase kolmeannuselise vaktsineerimisega.

Antikehade püsimist ja immunoloogilist mälu hinnati tervete laste uuringus, kes said ühekordse Prevenar 13 annuse mitte varem kui 2 aastat pärast vaktsineerimist kas Prevenari 4 annusega, pärast imikuea esmast kolmeannuselise vaktsineerimist Prevenariga, mis järgnes 12 kuu vanuselt saadud Prevenar 13 annusele või pärast vaktsineerimist Prevenar 13 4 annusega.

Prevenar 13 üheannuseline manustamine lastele vanuses 3...4 aastat kutsus esile tugeva antikehade vastuse nii 7 ühisele serotüübile kui ka 6 täiendavale serotüübile, seda vaatamata eelnevale vaktsineerimisele Prevenari või Prevenar 13-ga.

Alates 7-valentse Prevenari kasutuselevõtmisest 2000. aastal ei ole pneumokokist põhjustatud haiguse jälgimise andmed näidanud Prevenariga imikueas esile kutsutud immuunsuse vähenemist aja jooksul.

Enneaegsed imikud

Prevenar 13 ohutust ja immunogeensust selle manustamisel 2, 3, 4 ja 12 kuu vanuselt hinnati ligikaudu 100 enneaegselt sündinud imikul (keskmine arvestuslik raseduse kestus 31 nädalat; vahemikus 26...36 nädalat), keda võrreldi ligikaudu 100 ajalise imikuga (keskmine arvestuslik raseduse kestus 39 nädalat; vahemikus 37...42 nädalat).

Immuunvastust enneaegsetel ja ajalistel imikutel hinnati isikute osakaaluga, kes saavutasid pneumokoki polüsahhariidi IgG-d siduvate antikehade kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 kuu möödumisel imiku vaktsineerimisskeemi lõpetamisest, lähenemisviis immunogeensuse võrdlemiseks Prevenar 13 ja Prevenari vahel põhines WHO juhistel.

Rohkem kui 85%-l saavutati pneumokoki polüsahhariidi IgG-d siduvate antikehade kontsentratsioon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ 1 kuu möödumisel imiku vaktsineerimisskeemi lõpetamisest, välja arvatud serotüüpide 5 (71,7%), 6A (82,7%) ja 6B (72,7%) puhul enneaegsete rühmas. Nende 3 serotüübi puhul oli ravivastuse osakaal enneaegsete imiku seas oluliselt väiksem kui ajalistel imikutel. Ligikaudu ühe kuu möödumisel väikelapse annusest saavutati igas rühmas sama antikehade kontsentratsiooni läviväärtus $> 97\%$ uuringus osalejatest, välja arvatud serotüübi 3 suhtes (71% enneaegsetel imikutel ja 79% ajalistel imikutel). Pole teada, kas enneaegsetel imikutel mõjutatakse immunoloogilist mälu kõikidele

serotüüpidele. Enneaegsetel imikutel olid serotüübi-spetsiifilise IgG geomeetrilised keskmised kontsentratsioonid üldiselt väiksemad kui ajalistel imikutel.

Pärast imikuea vaksineerimist olid OPA tiitrite geomeetrilised keskmised enneaegsetel imikutel sarnased ajaliste imikutega, v.a serotüüp 5 suhtes, mis oli enneaegsetel imikutel madalam. OPA tiitrite geomeetrilised keskmised pärast väikelapse eas manustatud annust võrreldes imikuea vaksineerimisega olid sarnased või madalamad 4 serotüübi puhul (4, 14, 18C ja 19F) ja olid enneaegsetel imikutel statistiliselt märgatavalt kõrgemad 6 serotüübi puhul 13-st (1, 3, 5, 7F, 9V ja 19A) võrreldes 10 serotüübiga 13-st (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ja 23F) ajalistel imikutel.

7-valentse Prevenariga täielikult immuniseeritud lapsed (vanuses 12...59 kuud)

Eelnevalt 7-valentse Prevenariga vaksineeritud (2- või 3-annuseline esmane vaksineerimine ja lisaks revaksineerimine) lastel vanuses 12...59 kuud oli pärast ühe annuse Prevenar 13 manustamist nende laste osakaal vähemalt 90%, kes saavutasid IgG kontsentratsiooni $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ ja OPA tiitrid $\geq 1:8$. Siiski, kuuest täiendavast serotüübist näitasid 3 (serotüübid 1, 5 ja 6A) madalamat IgG GMC ja OPA GMT võrreldes nende lastega, keda on varasemalt vaksineeritud vähemalt ühe annuse Prevenar 13-ga. Madalama GMC ja GMT kliiniline asjakohasus on hetkel teadmata.

Vaksineerimata lapsed (vanuses 12...23 kuud)

7-valentse Prevenariga läbi viidud uuringud vaksineerimata 12...23 kuu vanustel lastel näitasid, et neile on vajalik manustada 2 annust, et saavutada imikute kolmeannuselise esmase vaksineerimisega esile kutsutud sarnane serotüüpide 6B ja 23F IgG kontsentratsioon.

Lapsed ja noorukid vanuses 5...17 aastat

Avatud uuringus 592 tervel lapsel ja noorukil, sealhulgas nendel, kellel esines astma (17,4%), mis võib olla pneumokokkidest põhjustatud infektsioonide tekke eelsoodumuseks, kutsus Prevenar 13 esile immuunvastuse kõigile 13 serotüübile. Prevenar 13 ühekordne annus manustati 5...10-aastastele lastele, keda oli eelnevalt vaksineeritud vähemalt ühe annuse Prevenariga ning 10...17-aastastele lastele ja noorukitele, kes ei olnud kunagi saanud pneumokokkidevastast vaktsiini.

Lastel vanuses 5...10 aastat ning lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat ei olnud Prevenar 13 immuunvastus halvem kui Prevenaril seitsme ühise serotüübi ja Prevenar 13 kuue täiendava serotüübi suhtes võrreldes immuunvastusega, mis on saadud pärast neljanda annuse vaksineerimist 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanustele imikutele, mõõdetuna seerumi IgG järgi.

Lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat ei olnud üks kuu pärast vaksineerimist OPA GMT 12-le serotüübile 13-st (v.a serotüüp 3) halvem kui OPA GMT 5...10-aastaste laste vanusegrupis.

Immuunvastused pärast subkutaanset manustamist

Prevenar 13 subkutaanset manustamist hinnati mittevõrdlevas uuringus 185 terve jaapani imiku ja lapsega, kellele manustati 4 annust 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanuses. Uuring näitas, et ohutus ja immunogeensus olid üldiselt võrreldavad intramuskulaarse manustamise uuringus täheldatuga.

Prevenar 13 efektiivsus

Invasiivne pneumokokkhaigus

Inglismaa rahvatervise ameti avaldatud andmed näitasid, et nelja aasta möödumisel Prevenari kasutuselevõtmisest imikute esmase kaheannuselise vaksineerimiskuurina koos teisel eluaastal revaksineerimisannuse ning vaktsiini 94% kasutamisega saavutati Inglismaal ja Walesis vaktsiini 7 serotüübist põhjustatud haiguse 98% (95% usaldusvahemik 95; 99) vähenemine. Seejärel saavutati nelja aasta möödumisel üleminekust Prevenar 13-le Prevenaris sisalduvast 7 serotüübist põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse esinemissageduse täiendav vähenemine vahemikus 76% alla 2 aasta vanustel lastel kuni 91% 5...14-aastastel. Tabelis 2 on esitatud alla 5 aasta vanustel lastel iga

Prevenar 13-s sisalduva 5 täiendava serotüübiga (serotüübiga 5 seotud invasiivse pneumokokkhaiguse juhte ei täheldatud) seotud vähenemised, mis jäid vahemikku 68% (serotüüp 3) kuni 100% (serotüüp 6A). Esinemissageduse olulisi vähenemisi täheldati ka vanemates vanuserühmades, keda ei olnud Prevenar 13-ga vaksineeritud (kaudne mõju).

Tabel 2: Iga serotüübiga seotud juhtude arv ja invasiivse pneumokokkhaiguse esinemissageduse vähenemine 2013/2014 võrreldes 2008/2009–2009/2010 (2008/2010) Inglismaal ja Walesis vanuserühmade järgi									
	< 5 aastat			5–64 aastat			≥ 65 aastat		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Esinemissageduse vähenemise % (95% usaldusvahemik*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Esinemissageduse vähenemise % (95% usaldusvahemik*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Esinemissageduse vähenemise % (95% usaldusvahemik*)
Prevenar 13-s sisalduvad täiendavad serotüübid									
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%)**
[§] 2009/2010-ga võrrelduna korregeeritud serotüübitud proovide osakaalu, vanuse, nimetaja puudumise ning invasiivse pneumokokkhaiguse suundumuse suhtes kuni 2009./2010. aastani (millest hiljem suundumust enam ei korregeeritud). [*] 95% usaldusvahemik laiendatud Poissoni intervalli põhjal, lähtudes 2.1 üledispersioonist, mida täheldati 2000...2006. aasta Prevenari-eelsete kõikide invasiivse pneumokokkhaiguse juhtude andmete modelleerimisel. ^{**} $p < 0,005$ 6A katmiseks, mille puhul $p = 0,002$									

Keskkõrvapõletik

Iisraelis läbi viidud uuringus 2-annuselise esmase vaksineerimise ja teisel eluaastal revaksineerimisannuse kasutamisel dokumenteeriti Prevenar 13 mõju keskkõrvapõletikule populatsioonipõhises aktiivse järelevalve süsteemis alla 2 aasta vanuste keskkõrvapõletikuga Iisraeli laste keskkõrvast drenitud vedeliku söötme põhjal.

Pärast Prevenari ja seejärel Prevenar 13 kasutuselevõtmist vähenes keskkõrvapõletiku esinemissagedus 1000 lapse kohta Prevenari serotüüpide ja lisaks serotüübi 6A osas 2,1-lt 0,1 juhtumini (95%) ja Prevenar 13-s sisalduvate täiendavate serotüüpide 1, 3, 5, 7F ja 19A osas 0,9-lt 0,1 juhtumini (89%). Vahemikus juuli 2004 (enne Prevenari kasutuselevõtmist) ja juuni 2013 (pärast Prevenar 13 kasutuselevõtmist) langes pneumokokkist põhjustatud keskkõrvapõletiku üldine esinemissagedus 9,6-lt 2,1 juhtumini 1000 lapse kohta aastas.

Kopsupõletik

Prantsusmaal läbiviidud mitmekeskuselises vaatlusuuringus, milles võrreldi perioode enne ja pärast üleminekut Prevenarilt Prevenar 13 kasutamisele, vähenes erakorralise meditsiini osakondades kõikide 1 kuu kuni 15 aasta vanuste laste olmetekkelise kopsupõletiku juhtude arv 16% (2060-lt 1725 juhtumini). Pleuraefusiooniga olmetekkelise kopsupõletiku juhtude arv vähenes 53% (167-lt 79 juhtumini) ($p < 0,001$) ja mikrobioloogiliselt kinnitust leidnud olmetekkelise pneumokokk-

kopsupõletiku juhtude arv 63% (64-lt 24 juhtumini) ($p < 0,001$). Teisel aastal pärast Prevenar 13 kasutuselevõtmist vähenes Prevenar 13-s sisalduva 6 täiendava vaktsiini serotüübi tõttu olmetekkelise kopsupõletiku juhtude üldarv 27-lt 7 isolaadini (74%).

Üldine kopsupõletiku juhtumite arvu langus oli kõige märgatavam nooremate vaktsineeritute vanusegrupis, vastavalt < 2-aastaste laste grupis 31,8% (757-lt 516 juhtumini) ning 2...5-aastaste laste grupis 16,6% (833-lt 695 juhtumini). Juhtumite esinemissagedus ei muutunud vanemate, enamjaolt varem vaktsineerimata laste (> 5 aastat) puhul kogu uuringu vältel.

Lõuna-Iisraeli pidevas järelvalvesüsteemis (2004...2013) Prevenari ja seejärel Prevenar 13 mõju dokumenteerimiseks olmetekkelise kopsupõletiku esinemissagedusele alla 5 aasta vanustel lastel, kasutades kaheannuselise esmast vaktsineerimiskuuri revaktsineerimisannusega teisel eluaastal, vähenes pärast Prevenar 13 kasutuselevõtmist alveolaarse olmetekkelise kopsupõletikuga seotud ambulatoorsete visiitide arv 68% (95% usaldusvahemik 73; 61) ja hospitaliseerimiste arv 32% (95% usaldusvahemik 39; 22) võrreldes perioodiga enne Prevenari kasutuselevõtmist.

Toime nasofarüngeaalsele kandlusele

Prantsusmaal läbi viidud jälgimisuuringus hinnati ägeda keskkõrvapõletikuga lastel muutusi pneumokokkide serotüüpide nasofarüngeaalses kandluses pärast Prevenari (7-valentne) ja seejärel Prevenar 13 kasutamist. Prevenar 13 vähendas oluliselt 6 lisaserotüübi (ja serotüüp 6C) nasofarüngeaalset kandlust kombineerituna ning individuaalsete serotüüpide 6C, 7F ja 19A kandlust võrreldes Prevenariga. Kandluse vähenemist täheldati ka serotüüp 3 osas (2,5% vs. 1,1%; $p=0,1$). Serotüüpide 1 ja 5 kandlust ei täheldatud.

Pneumokokkide konjugaatvaktsiiniga vaktsineerimise mõju nasofarüngeaalsele kandlusele uuriti Iisraelis randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus imikud said kas Prevenar 13-t või Prevenari (7-valentne) 2, 4, 6 ja 12 kuu vanuselt. Prevenar 13 vähendas võrreldes Prevenariga oluliselt värskest tuvastatud 6 lisaserotüübi (ja serotüüp 6C) nasofarüngeaalset kandlust kombineerituna ning individuaalsete serotüüpide 1, 6A, 6C, 7F ja 19A kandlust. Serotüüp 3 osas vähenemist ei täheldatud ja serotüüp 5 osas esines kolonisatsioon mõju hindamiseks liiga harva. Ülejäänud 6 serotüübi puhul 7 tavalisest serotüübist täheldati mõlemas vaktsiinirühmas samasugust nasofarüngeaalset kandlust; serotüüp 19F osas täheldati olulist vähenemist.

Selles uuringus täheldati antibiootikumresistentsete *S. pneumoniae* serotüüpide 19A, 19F ja 6A esinemissageduste vähenemine. Vähenemiste vahemik oli 34% ja 62% olenevalt serotüübist ja antibiootikumist.

Prevenari (7-valentne vaktsiin) kaitse efektiivsus imikutel ja lastel

7-valentse Prevenari efektiivsust hinnati kahes suuremas uuringus – Põhja-California Kaiser Permanente (NCKP) uuringus ja Soome keskkõrvapõletiku uuringus (FinOM). Mõlemad olid randomiseeritud, topeltpimedad aktiivse kontrollrühmaga uuringud, milles imikud randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati 2, 4, 6 ja 12...15 kuu vanuses nelja-annuselise vaktsineerimisena kas Prevenari või kontrollvaktsiini (NCKP – meningokoki serogrupp C CRM-ga konjugeeritud [MnCC] vaktsiin; FinOM – B-hepatiidi vaktsiin). Allpool tabelis (tabel 3) on esitatud nende uuringute tulemusena saadud andmed efektiivsuse kohta (pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse, kopsupõletiku ja ägeda keskkõrvapõletiku vastu).

Tabel 3. Kokkuvõte 7-valentse Prevenari efektiivsusest¹			
Test	N	VE²	95% usaldusvahemik
NCKP: vaktsiini serotüübist põhjustatud invasiivne pneumokokkhaigus ³	30 258	97%	85, 100
NCKP: rindkere röntgenuuringu leiuga kliiniline kopsupõletik	23 746	35%	4, 56
NCKP: äge keskkõrvapõletik ⁴ Episoodide üldarv	23 746	7%	4, 10
Korduv äge keskkõrvapõletik (3 episoodi 6 kuu jooksul või 4 episoodi 1 aasta jooksul)		9%	3, 15
Korduv äge keskkõrvapõletik (5 episoodi 6 kuu jooksul või 6 episoodi 1 aasta jooksul)		23%	7, 36
Tümpaanostoomia toru paigaldamine		20%	2, 35
FinOM: äge keskkõrvapõletik Episoodide üldarv	1662	6%	-4, 16
Kõik pneumokokist põhjustatud ägedad keskkõrvapõletikud		34%	21, 45
Vaktsiini serotüübist põhjustatud äge keskkõrvapõletik		57%	44, 67
¹ Uuringuplaani kohaselt			
² Vaktsiini efektiivsus			
³ 1995. aasta oktoobrist 20. aprillini 1999			
⁴ 1995. aasta oktoobrist 30. aprillini 1998			

Prevenari (7-valentne) efektiivsus

7-valentse Prevenari efektiivsust (nii otsest kui ka kaudset toimet) pneumokokist põhjustatud haiguse vastu on hinnatud kolme- ja kaheannuselistes imikute esmase vaktsineerimise programmides, milles mõlemas kasutati ka revaktsineerimisannuseid (tabel 4). Pärast Prevenari laialdast kasutuselevõttu on invasiivsete pneumokokkhaiguste esinemissagedus pidevalt ja oluliselt vähenenud.

Skriinimismeetodit kasutades olid konkreetselt serotüüpide 6B ja 23F puhul hinnangulised efektiivsused 2 annuse puhul alla 1 aasta vanustel lastel Ühendkuningriigis vastavalt 66% (-29, 91%) ja 100% (25, 100%).

Tabel 4. Kokkuvõte 7-valentse Prevenari efektiivsusest pneumokokist põhjustatud invasiivse haiguse vastu			
Riik (kasutuselevõtmise aasta)	Soovituslik ajakava	Haiguse vähenemine, %	95% usaldusvahemik
Ühendkuningriik (Inglismaa ja Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 kuud	<u>Vaktsiini serotüübid:</u> Kaks annust alla 1 aasta vanuses: 85%	49, 95%
Ameerika Ühendriigid (2000) Lapsed < 5 ² Isikud ≥ 65 ³	2, 4, 6, + 12...15 kuud	Vaktsiini serotüübid: 98% Kõik serotüübid: 77% Vaktsiini serotüübid: 76% Kõik serotüübid: 38%	97, 99% 73, 79% - -
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 kuud	Kõik serotüübid: 73% <u>Vaktsiini serotüübid:</u> 2-annuseline imikute vaktsineerimine: 99% Lõpuleviidud ajakava: 100%	- 92, 100% 82, 100%
¹ Alla 2 aasta vanustel lastel. Vaktsiini arvutuslik efektiivsus juunis 2008 (Broome'i meetodil).			
² 2005. aasta andmed.			
³ 2004. aasta andmed.			
⁴ Alla 5 aasta vanustel lastel. 2005. aasta jaanuarist 2007. aasta detsembrini. Täielikud efektiivsuse andmed rutiinse 2+1 ajakava puhul ei ole veel kättesaadavad.			

Äge keskkõrvapõletik

Alates Prevenari lisamisest riiklikku vaktsineerimisprogrammi on täheldatud ka selle efektiivsust ägeda keskkõrvapõletiku ja kopsupõletiku vastu 3+1 ajakava puhul. USA ulatusliku kindlustusandmebaasi andmete retrospektiivsel hindamisel selgus, et ägeda keskkõrvapõletikuga seotud visiitide arv oli alla 2 aasta vanustel lastel vähenenud 42,7% (95% usaldusvahemik 42,4...43,1%) ja sellega seotud retseptide arv 41,9% võrreldes litsentsi väljastamise eelse ajaga (2004 vs. 1997...99). Samasuguses analüüsis olid kõikidest põhjustest tingitud kopsupõletikuga seotud hospitaliseerimiste ja ambulatoorsete visiitide arvud vähenenud vastavalt 52,4% ja 41,1%. Konkreetselt pneumokokist tingitud kopsupõletikena tuvastatud juhtudega seotud hospitaliseerimiste ja ambulatoorsete visiitide arvud olid vähenenud alla 2 aasta vanustel lastel vastavalt 57,6% ja 46,9% võrreldes litsentsi väljastamise eelse ajaga (2004 vs. 1997...99). Kuigi seda tüüpi vaatlusanalüüside põhjal ei saa põhjusliku seose kohta otseseid järeldusi teha, näitavad need tulemused Prevenari olulist rolli limaskestahaiguste (äge keskkõrvapõletik ja kopsupõletik) koormuse vähendamisel sihtpopulatsioonis.

Efektiivsuse uuring 65-aastastel ja vanematel täiskasvanutel

Efektiivsust vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku ja invasiivse pneumokokkhaiguse vastu hinnati Hollandis läbi viidud suuremahulises randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus (olmetekkelise kopsupõletiku vastase immuniseerimise uuring, *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – CAPiTA*). 84 496 uuringus osalejale, kes olid 65-aastased või vanemad, manustati ühekordse vaktsineerimisena Prevenar 13 või platseebot randomiseerimissuhtega 1:1.

Uuringus CAPiTA osalesid 65-aastased ja vanemad vabatahtlikud, kelle demograafilised ja tervisenäitajad võivad erineda vaktsineerimist soovivate patsientide näitajatest.

Hospitaliseerimist vajanud rindkere röntgenuuringuga kinnitust leidnud kopsupõletiku esmakordne episood esines ligikaudu 2%-l sellest populatsioonist (n = 1814 uuringus osalejat) – 329 juhul leidis uuringuplaanile vastavas ja modifitseeritud ravikavatsuslikus populatsioonis kinnitust pneumokokist põhjustatud olmetekkeline kopsupõletik ja 182 juhul vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkeline kopsupõletik.

Efektiivsus tõestati uuringuplaanile vastavas populatsioonis esmaste ja teiseste tulemusnäitajate osas (tabel 5).

Tabel 5. Vaktsiini efektiivsus CAPiTA uuringu esmaste ja teiseste tulemusnäitajate osas (uuringuplaanile vastavas populatsioonis)					
Efektiivsuse tulemusnäitaja	Juhud			Vaktsiini efektiivsus (%) (95,2% CI)	p-väärtus
	Kokku	Prevenar 13 rühm	Platseebo-rühm		
<i>Esmane tulemusnäitaja</i>					
Esimene kinnitatud vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku episood	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Teisesed tulemusnäitajad</i>					
Esimene kinnitatud baktereemiata kulgeva / mitteinvasiivse vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku episood	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
Vaktsiini serotüübi põhjustatud invasiivse pneumokokkhaiguse esimene episood	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

Vaktsiinitüüpi pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku, baktereemiata kulgeva/mitteinvasiivse pneumokokist põhjustatud olmetekkelise kopsupõletiku ja vaktsiinitüüpi invasiivse pneumokokkhaiguse vastane efektiivne kaitse püsis kogu 4-aastase uuringuperioodi jooksul.

Uuringu eesmärk ei olnud näidata efektiivsust alarühmade kaupa ning 85-aastaste või vanemate uuringus osalejate arv ei olnud piisav, et tõestada efektiivsust selles vanuserühmas.

Post hoc analüüsi kasutati alljärgnevate rahvatervise tulemuste hindamiseks kliinilise olmetekkelise kopsupõletiku vastu (nagu määratletud CAPiTA uuringus ja tuginedes kliinilistele tunnustele, olenemata radioloogilisest infiltraadist või etioloogia kinnitusest): vaktsiini efektiivsus, esinemissageduse vähenemine (*incidence rate reduction*, IRR) ja patsientide arv, keda on vaja vaktsineerida ühe haigusjuhu ennetamiseks (*number needed to vaccinate*, NNV) (tabel 6).

IRR, mida nimetatakse ka vaktsiiniga ennetatava haiguse esinemissageduseks, on vaktsiiniga ennetatava haiguse juhtude arv 100 000 jälgimise inimaasta kohta.

Tabelis 6 näitab NNV, kui palju inimesi peab vaktsineerima ühe kliinilise olmetekkelise kopsupõletiku ennetamiseks.

Tabel 6. Vaktsiini efektiivsus kliinilise olmetekkelise kopsupõletiku vastu*							
	Episoodid		Vaktsiini efektiivsus ¹ % (95% CI) (ühepoolne p-väärtus)	Esinemissagedus 100 000 jälgimise inimaasta kohta		IRR ² (95% CI)	NNV ³
	Prevenar 13	Platseebo		Prevenar 13	Platseebo		
Kõikide episoodide analüüs	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Esimese episoodi analüüs	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Patsiendid, kellel esineb vähemalt 2 järgmist tunnust: kõha, mädane röga, kehatemperatuur > 38 °C või < 36,1 °C, kopsupõletik (auskultatoorne leid), leukotsütoos, C-reaktiivne valk > 3 korda üle normi ülempiiri, hüpokseemia ruumiõhu hingamisel hapniku osarõhuga < 60 mmHg.

¹ Vaktsiini efektiivsuse arvutamiseks kasutati Poissoni juhuslike mõjudega regressioonimudelit.

² 100 000 jälgimise inimaasta kohta. IRR arvutati kui esinemissagedus platseeborühmas miinus esinemissagedus vaktsiinirühmas ja oli matemaatiliselt võrdne vaktsiini efektiivsuse ja platseeborühmas esinemissageduse korrutisega.

³ Lähtudes kaitse 5-aastasest püsimisest. NNV ei ole määr, vaid näitab juhtude arvu, mis ennetatakse näidatud isikute hulga vaktsineerimise korral. NNV võtab arvesse ka uuringu kestust või kaitse püsimise kestust ja arvutatakse kui 1 jagatuna vaktsiini IRR-i ja kaitse püsimise kestuse (või uuringu kestuse) korrutisega (= 1/(IRR × kestus)).

Immunogeensuse uuringud üle 18-aastastel täiskasvanutel ja eakatel

Täiskasvanud patsientide puhul ei ole teada serotüübi-spetsiifilise pneumokokkide polüsahhariidi IgG-ga seonduva antikeha kontsentratsiooni läviväärtust, mis tagab nakkusevastase kaitse. Kõigis kesketes kliinilistes uuringutes kasutati surrogaatmeetodina serotüübi-spetsiifilist opsonofagotsütoosi analüüsi (OPA), et hinnata vaktsiini potentsiaalset efektiivsust invasiivse pneumokokkhaiguse ja pneumoonia suhtes. Üks kuu pärast iga vaktsineerimist tehtud määramiste alusel arvutati välja OPA tiitri geomeetriselised keskmised (GMT). OPA tiitrid on väljendatud pöördväärtusena suurimast seerumi lahjendusest, mis vähendab pneumokokkide elulemust vähemalt 50% võrra.

Prevenar 13 kesksed uuringud olid kavandatud näitama, et üks kuu pärast vaktsiini manustamist ei ole funktsionaalsete OPA antikehade vastus 13 serotüübi osas halvem (osade serotüüpide osas ka parem)

kui reageerimine 12 ühisele serotüübile pärast vaksineerimist müügiluba omava 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga [serotüübid 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. Reageerimist serotüübile 6A, mis on Prevenar 13-s unikaalne, hinnati spetsiifilise OPA tiitri neljakordse suurenemise alusel võrreldes immuniseerimisega tasemega.

Euroopas ja Ameerika Ühendriikides viidi läbi viis kliinilist uuringut, milles hinnati Prevenar 13 immunogeensust erinevates vanusegruppides patsientidel vanuses 18...95 eluaastat. Prevenar 13-ga läbi viidud kliinilistest uuringutest on käesoleval ajal olemas andmed 18-aastaste ja vanemate täiskasvanud patsientide kohta, sealhulgas ka andmed 65-aastaste ja vanemate täiskasvanute kohta, keda oli varem (viie aasta jooksul enne uuringusse lülitamist) vaksineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe või mitme annusega. Kõikidesse uuringutesse lülitati terved täiskasvanud ja normaalse immuunsüsteemi talitlusega stabiilses seisundis täiskasvanud patsiendid, kellel oli tegemist kaasuvate haigustega, mis loovad eelsoodumuse pneumokokkinfektsiooni tekkeks (näiteks kroonilised kardiovaskulaarsed haigused, kroonilised kopsuhaigused, nagu astma, neeruhaigused, diabeet ja kroonilised makshaigused, sealhulgas alkoholist tingitud maksakahjustus), ning patsiendid selliste riskifaktoritega nagu suitsetamine ja alkoholi kuritarvitamine.

Prevenar 13 immunogeensus ja ohutus on tõendatud 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, sealhulgas varem pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaksineeritud patsientidel.

23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga varem mittevaksineeritud täiskasvanud 60...64-aastastel täiskasvanutel läbi viidud otseses võrdlevas uuringus manustati uuritavatele üks annus Prevenar 13 või 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Samas uuringus manustati teisele 50...59-aastastele ja teisele 18...49-aastastele täiskasvanute grupile üks annus Prevenar 13.

Tabelis 7 on võrdlevalt esitatud OPA tiitrite geomeetriselised keskmised (GMT) üks kuu pärast vaktsiini manustamist 60...64-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati üks annus Prevenar 13 või 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini ning 50...59-aastastel täiskasvanutel, kellele manustati üks annus Prevenar 13.

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

^a Mittehalvumus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 0,5.

^b Statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriseliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 1.

^c Serotüüp 6A[†] osas, mis on Prevenar 13-s unikaalne, oli statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 2.

60...64-aastastel täiskasvanutel olid Prevenar 13 OPA tiitrite geomeetrilised keskmised 12 mõlemale vaktsiinile ühise serotüübi osas mittehalvemad võrreldes 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini OPA tiitrite geomeetriliste keskmistega. 9 serotüübi puhul olid Prevenar 13 saanud uuritavatel OPA tiitrid statistiliselt olulisel määral kõrgemad.

50...59-aastastel täiskasvanutel olid kõigi 13 serotüübi OPA tiitrite geomeetrilised keskmised Prevenar 13 manustamisel mittehalvemad kui täheldatud immuunvastus Prevenar 13 manustamisele 60...64-aastastel täiskasvanutel. 9 serotüübi osas täheldati annusest sõltuvat immuunvastust, kusjuures 50...59-aastaste grupis oli see statistiliselt olulisel määral kõrgem kui 60...64-aastaste täiskasvanute grupis.

Kõigil 50-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, kes said ühe Prevenar 13 annuse, olid serotüübi 6A OPA tiitrid oluliselt kõrgemad kui vähemalt 60-aastastel täiskasvanutel, kes said ühe annuse 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini.

Üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga olid OPA tiitrid võrreldes ühe kuuga pärast vaktsineerimist langenud, kuid kõigi serotüüpide OPA tiitrid olid kõrgemad kui lähtetasemel:

	OPA tiitrite geomeetiline keskmine lähtetasemel	OPA tiitrite geomeetiline keskmine üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga
50...59-aastased täiskasvanud, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud	5...45	20...1234
60...64-aastased täiskasvanud, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud	5...37	19...733

Tabelis 8 on esitatud OPA tiitrite geomeetrilised keskmised (GMT) üks kuu pärast ühekordse annuse Prevenar 13 manustamist 18...49-aastastele võrdluses 60...64-aastastega.

Tabel 8: OPA tiitrite geomeetrilised keskmised täiskasvanutel vanuses 18...49 aastat ja 60...64 aastat, kellele manustati Prevenar 13^{a,b}

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

^a Mittehalvemus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 0,5.

^b Statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 1.

^c Suhte usaldusvahemikud saadakse logaritmitud mõõtetulemuste keskmise erinevuse Student-t jaotusel põhinevate usaldusvahemike pöördeisendusel.

18...49-aastastel täiskasvanutel olid kõigi 13 serotüübi OPA tiitrite geomeetrilised keskmised Prevenar 13 manustamisel mittehaldemad kui täheldatud immuunvastus Prevenar 13 manustamisele 60...64-aastastel täiskasvanutel.

Üks aasta pärast vaksineerimist Prevenar 13-ga olid OPA tiitrid langenud võrreldes ühe kuuga pärast vaksineerimist, kuid kõigi serotüüpide OPA tiitrid olid kõrgemad kui lähtetasemel.

	OPA tiitrite geomeetiline keskmine lähtetasemel	OPA tiitrite geomeetiline keskmine üks aasta pärast vaksineerimist Prevenar 13-ga
18...49-aastased täiskasvanud, keda ei olnud varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiiniga vaksineeritud	5...186	23...2948

23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiiniga varem vaksineeritud täiskasvanud
Immuunvastuseid Prevenar 13 ja 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiini manustamisele võrreldi otseses võrdlevas uuringus vähemalt 70-aastastel täiskasvanutega, kes vähemalt viie aasta jooksul enne uuringus vaksineerimist olid saanud ühe annuse pneumokokkidevastast polüsahhariidvaksiini.

Tabelis 9 on esitatud võrdleavad andmed OPA tiitrite geomeetrilise keskmise (GMT) kohta üks kuu pärast Prevenar 13 või 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiini ühe annuse manustamist vähemalt 70-aastastel täiskasvanutel, keda oli varem vaksineeritud pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiiniga.

Tabel 9. OPA tiitrite geomeetrilised keskmised pärast Prevenar 13 või 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiini manustamist vähemalt 70-aastastel täiskasvanutel, keda oli varem vaksineeritud pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiiniga^{a,b,c}

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

^a Mittehaldemus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 0,5.

^b Statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus oli defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 1.

^c Serotüüp 6A[†] osas, mis on Prevenar 13-s unikaalne, oli statistiliselt olulisel määral suurem immuunvastus defineeritud järgmiselt: geomeetriliste keskmiste suhte (GMR) kahepoolse 95% usaldusvahemiku alumine piir suurem kui 2.

Täiskasvanutel, keda oli vähemalt viie aasta jooksul enne kliinilist uuringut pneumokokkidevastase polüsahhariidvaksiiniga vaksineeritud, olid OPA tiitrite geomeetrilised keskmised 12 ühise serotüübi

osas Prevenar 13 manustamise järgselt mittehalevemat kui immuunvastus 23-valentsele pneumokokkidevastasele polüsahhariidvaktsiinile. Veelgi enam, nimetatud uuringus täheldati Prevenar 13 manustamisel statistiliselt olulisel määral suuremat immuunvastust 10 serotüübi puhul 12 ühisest serotüübist. Immuunvastus serotüüp 6A osas oli Prevenar 13 manustamise järgselt statistiliselt olulisel määral suurem kui pärast vaktsineerimist 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga.

Üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga vähemalt 70-aastastel täiskasvanutel, keda oli vähemalt viie aasta jooksul enne uuringusse lülitamist vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga, olid OPA tiitrid võrreldes ühe kuuga pärast vaktsineerimist langenud, kuid kõigi serotüüpide OPA tiitrid olid kõrgemad kui lähtetasemel:

	OPA tiitrite geomeetriline keskmine lähtetasemel	OPA tiitrite geomeetriline keskmine üks aasta pärast vaktsineerimist Prevenar 13-ga
Vähemalt 70-aastased täiskasvanud, keda vähemalt eelneva viie aasta jooksul oli vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga	9...122	18...381

Immuunvastused erirühmadel

Allpool kirjeldatud seisunditega isikutel on pneumokokkhaiguse risk suurenenud. Prevenar 13 puhul leitud antikehade taseme kliiniline tähtsus nendes erirühmades on teadmata.

Sirprakuline aneemia

Prantsusmaal, Itaalias, Ühendkuningriigis, Ameerika Ühendriikides, Liibanonis, Egiptuses ja Saudi Araabias läbiviidud avatud ühe rühmaga uuringus manustati Prevenar 13 kaks annust 6-kuuliste vahedega 158-le sirprakulise aneemiaga lapsele ja noorukile vanuses ≥ 6 kuni < 18 aastat, keda oli varem vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini ühe või kahe annusega vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist. Pärast esimest vaktsineerimist kutsus Prevenar 13 esile antikehade taseme, mis olid nii IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide kui ka OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetuna vaktsineerimiseelse tasemega võrreldes statistiliselt tunduvalt kõrgem. Pärast teist annust olid immuunvastused võrreldavad vastustega pärast esimest annust. Üks aasta pärast teise annuse manustamist olid IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide ja OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetud antikehade tasemed kõrgemad kui enne Prevenar 13 esimese annuse manustamist, välja arvatud IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide serotüüpide 3 ja 5 osas, mis olid numbriliselt ühesugused.

Täiendavad immunogeensuse andmed Prevenari (7-valentne) kohta: sirprakulist aneemiat põdevad lapsed

Prevenari immunogeensust on uuritud avatud mitmekeskuselises uuringus 49-1 sirprakulise aneemiaga imikul. Lapsi vaktsineeriti Prevenariga (3 annust ühekuuliste intervallidega alates 2 kuu vanusest) ja 46 neist said 15...18 kuu vanuses ka 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Pärast esmast vaktsineerimist oli 95,6 %-l uuringus osalejatest antikehade tase kõigi seitsme Prevenaris sisalduva serotüübi suhtes vähemalt 0,35 µg/ml. Pärast polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineerimist täheldati nende seitsme serotüübi vastaste antikehade kontsentratsioonide olulist suurendamist, mis näitas immunoloogilise mälu head väljakujunemist.

HIV-infektsioon

Lapsed ja täiskasvanud, keda ei ole varem pneumokokkidevastase vaktsiiniga vaktsineeritud
HIV-i nakatunud lapsed ja täiskasvanud, kellel oli CD4 ≥ 200 rakku/l (keskmine 717,0 rakku/µl), viiruskoormus $< 50\,000$ koopiat/ml (keskmine 2090,0 koopiat/ml) ja kellel ei esinenud AIDS-iga seotud ägedat haigust ning keda ei olnud varem pneumokokkidevastase vaktsiiniga vaktsineeritud, said 3 Prevenar 13 annust. Üldiste soovitude kohaselt manustati hiljem üks annus 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini. Vaktsiinid manustati 1-kuuliste intervallidega.

Immuunvastuseid hinnati 259...270 hinnataval isikul ligikaudu 1 kuu pärast vaktsiini iga annuse manustamist. Pärast Prevenar 13 esimest annust leiti IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide ja OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetud antikehade tasemed, mis olid statistiliselt oluliselt kõrgemad võrreldes vaktsineerimiseelsete tasemetega. Pärast Prevenar 13 teise ja kolmanda annuse manustamist olid immuunvastused sarnased või suuremad kui pärast esimese annuse manustamist.

Täiskasvanud, keda on varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud

HIV-infektsiooniga täiskasvanutele vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli $CD4 \geq 200$ rakku/ μ l (keskmine 609,1 rakku/ μ l) ja viiruskoormus $< 50\,000$ koopiat/ml (keskmine 330,6 koopiat/ml) ning puudus aktiivne AIDS-iga seotud haigus ja keda oli varem vaktsineeritud 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga, mida oli manustatud vähemalt 6 kuud enne uuringusse kaasamist, manustati 3 annust Prevenar 13 – uuringusse kaasamisel, 6 kuu ja 12 kuu möödumisel Prevenar 13 esimesest annusest. Immuunvastuseid hinnati 231...255 hinnataval isikul ligikaudu 1 kuu pärast iga Prevenar 13 annuse manustamist. Pärast esimest annust kutsus Prevenar 13 esile antikehade taseme, mis olid nii IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide kui ka OPA geomeetriliste keskmiste tiitrite järgi mõõdetuna vaktsineerimiseelse tasemega võrreldes statistiliselt tunduvalt kõrgem. Pärast Prevenar 13 teist ja kolmandat annust olid immuunvastused esimese annuse järgsetega võrreldavad või suuremad. Uuringus said 162 isikut ühe eelneva 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini annuse, 143 isikut said kaks eelnevat ja 26 isikut rohkem kui kaks eelnevat pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini annust. Kaks või rohkem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiini eelnevat annust saanud uuringus osalejatel oli immuunvastus sarnane ühe eelneva annuse saanute immuunvastusega.

Hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaat

Üle 2-aastased lapsed ja täiskasvanud, kellel on allogeenne hematopoeetiliste tüvirakkude transplantaat (HTT) ja põhihaiguse täielik hematogeenne remissioon või väga hea osaline remissioon lümfoomi ja müeloomi puhul, said Prevenar 13 kolm annust vähemalt 1-kuuliste intervallidega annuste vahel. Esimene annus manustati 3...6 kuud pärast HTT-d. Prevenar 13 neljas (revaktsineerimise) annus manustati 6 kuud pärast kolmanda annuse manustamist. Üldiste soovitude kohaselt manustati üks annus 23-valentset pneumokokkidevastast polüsahhariidvaktsiini 1 kuu pärast Prevenar 13 neljandat annust. Immuunvastuseid hinnati IgG geomeetriliste keskmiste kontsentratsioonide järgi 168...211 hinnataval isikul ligikaudu 1 kuu pärast vaktsineerimist. Prevenar 13 kutsus esile kõrgema antikehade taseme pärast Prevenar 13 iga annuse manustamist. Pärast Prevenar 13 neljanda annuse manustamist olid immuunvastused kõigi serotüüpide korral oluliselt suuremad võrreldes kolmanda annuse manustamise järgsete tulemustega. Funktsionaalseid antikehade tiitreid (OPA-tiitrid) selles uuringus ei mõõdetud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduva manustamise toksilisuse, lokaalse talutavuse, reproduktsioonitoksilisuse ja arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Merevaikhape
Polüsorbaat 80

2-fenoksüetanool
Süstevesi

Adjuvandi kohta vt lõik 2.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast esmast kasutamist

Pärast esmast avamist võib ravimit säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C, sellest erinevate ravimi säilitamisaegade ning -tingimuste eest vastutab kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis(2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 ml (4 x 0,5 ml annust) süstesuspensiooni (I tüüpi klaasist) konteineris, millel on hall lateksivabast klorobutüülkummist kork ja suletud alumiiniumist eemaldatava kattega ja polüpropüleenist eemaldatava kaanega.

Pakendi suurused: 1, 5, 10, 25 ja 50.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Säilitamisel võib täheldada valget sadet ja selget pealmist vedelikukihti. See ei viita kasutamiskõlbmatusele.

Enne manustamist tuleb vaktsiini hoolikalt loksutada, et tekiks valge homogeenne suspensioon ja visuaalselt kontrollida osakeste sisaldumise ja/või füüsikaliste omaduste muutuse suhtes. Ärge kasutage, kui sisu ei vasta kirjeldusele.

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. detsember 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18. september 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Iirimaa

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

- **Ravimipartii ametlik kasutamiseks vabastamine**

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 114 vabastab ravimipartii ametlikuks kasutamiseks riiklik laboratoorium või selleks eesmärgiks määratud laboratoorium.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1, 10 ja 50 süstliga pakend, nõelaga või ilma – “BLUE BOX’IGA“

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prevenar 13 süstesuspensioon
pneumokokkidevastane konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (13-valentne, adsorbeeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab 2,2 µg serotüüpide 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F ning 4,4 µg serotüübi 6B vastast polüsahhariidi konjugeeritud CRM₁₉₇ kandjavalguga, adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile. Üks annus (0,5 ml) sisaldab 0,125 mg alumiiniumi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, merevaikhape, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon

1 ühekordse annusega (0,5 ml) süstel eraldi nõelaga

1 ühekordse annusega (0,5 ml) süstel ilma nõelata

10 ühekordse annusega (0,5 ml) süstlit eraldi nõeltega

10 ühekordse annusega (0,5 ml) süstlit ilma nõelata

50 ühekordse annusega (0,5 ml) süstlit eraldi nõeltega

50 ühekordse annusega (0,5 ml) süstlit ilma nõelata

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Prevenar 13 on stabiilne neli ööpäeva temperatuuril kuni 25 °C. Selle aja möödumisel tuleb

Prevenar 13 kas ära kasutada või ära visata.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/09/590/002 – 1 süstliga pakend eraldi nõelaga

EU/1/09/590/001 – 1 süstliga pakend ilma nõelata

EU/1/09/590/004 – 10 süstliga pakend eraldi nõeltega

EU/1/09/590/003 – 10 süstliga pakend ilma nõelata

EU/1/09/590/006 – 50 süstliga pakend eraldi nõeltega

EU/1/09/590/005 – 50 süstliga pakend ilma nõelata

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Prevenar 13 süstesuspensioon
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus (0,5 ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1, 5, 10, 25, 50 üheannuselise viaali

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prevenar 13 süstesuspensioon üheannuselises viaalis
pneumokokkidevastane konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (13-valentne, adsorbeeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab 2,2 µg serotüüpide 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F ning 4,4 µg serotüübi 6B vastast polüsahhariidi konjugeeritud CRM₁₉₇ kandjavalguga, adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile. Üks annus (0,5 ml) sisaldab 0,125 mg alumiiniumi.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, merevaikhape, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon

1 üheannuseline (0,5 ml) viaal
5 üheannuselise (0,5 ml) viaali
10 üheannuselise (0,5 ml) viaali
25 üheannuselise (0,5 ml) viaali
50 üheannuselise (0,5 ml) viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.
Enne kasutamist hoolikalt loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÖLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/09/590/007 – 1 viaaliga pakend
EU/1/09/590/008 – 5 viaaliga pakend
EU/1/09/590/009 – 10 viaaliga pakend
EU/1/09/590/010 – 25 viaaliga pakend
EU/1/09/590/011 – 50 viaaliga pakend

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Ühennuselise viaali silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Prevenar 13 süstesuspensioon üheannuselises viaalis
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 annus (0,5 ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1, 5, 10, 25, 50 mitmeannuselise konteinerit

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prevenar 13 süstesuspensioon mitmeannuselises konteineris
pneumokokkidevastane konjugeeritud polüsahhariidvaksiin (13-valentne, adsorbeeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks annus (0,5 ml) sisaldab 2,2 µg serotüüpide 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F ning 4,4 µg serotüüpi 6B vastast polüsahhariidi konjugeeritud CRM₁₉₇ kandjavalguga, adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile. Üks annus (0,5 ml) sisaldab 0,125 mg alumiiniumi.

3. ABIAINED

Natriumkloriid, merevaikhape, polüsorbaat 80, 2-fenoksüetanool ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstesuspensioon mitmeannuselises konteineris

1 mitmeannuseline konteiner (4 x 0,5 ml annust)

5 mitmeannuselise konteinerit (4 x 0,5 ml annust konteineris)

10 mitmeannuselise konteinerit (4 x 0,5 ml annust konteineris)

25 mitmeannuselise konteinerit (4 x 0,5 ml annust konteineris)

50 mitmeannuselise konteinerit (4 x 0,5 ml annust konteineris)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne.

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast esmast kasutamist võib ravimit hoida külmkapis maksimaalselt 28 päeva.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/09/590/012 – 1 mitmeannuselise konteineriga pakend
EU/1/09/590/013 – 5 mitmeannuselise konteineriga pakend
EU/1/09/590/014 – 10 mitmeannuselise konteineriga pakend
EU/1/09/590/015 – 25 mitmeannuselise konteineriga pakend
EU/1/09/590/016 – 50 mitmeannuselise konteineriga pakend

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Mitmeannuselise konteineri silt

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Prevenar 13 süstesuspensioon mitmeannuselises konteineris
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne kasutamist hoolikalt loksutada.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4 x 0,5 ml annust

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Prevenar 13 süstesuspensioon

pneumokokkidevastane konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (13-valentne, adsorbeeritud)

Enne kui teie või teie laps saate seda vaktsiini, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- See vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Prevenar 13 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Prevenar 13 manustamist teile või teie lapsele
3. Kuidas Prevenar 13 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Prevenar 13 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Prevenar 13 ja milleks seda kasutatakse

Prevenar 13 on pneumokokkidevastane vaktsiin, mida manustatakse:

- **lastele vanuses 6 nädalat kuni 17 aastat**, et aidata kaitsta neid järgmiste haiguste vastu: meningiit (ajukelmepõletik), sepsis või baktereemia (bakterite esinemine veres), pneumoonia (kopsupõletik) ja kõrvapõletikud
- **täiskasvanutele vanuses 18 aastat ja vanemad**, et aidata kaitsta neid selliste haiguste vastu nagu pneumoonia (kopsupõletik), sepsis või baktereemia (bakterite esinemine veres) ja meningiit (ajukelmepõletik),

mida põhjustavad bakteri *Streptococcus pneumoniae* 13 erinevat tüüpi.

Prevenar 13 kaitseb 13 erinevat tüüpi *Streptococcus pneumoniae* bakterite vastu ning asendab Prevenari, mis kaitses 7 tüüpi bakterite vastu.

Vaktsiini toime seisneb teie ja teie lapse organismi abistamises antikehade moodustamisel kaitseks nende haiguste vastu.

2. Mida on vaja teada enne Prevenar 13 manustamist teile või teie lapsele

Prevenar 13 ei tohi manustada

- kui teie või teie laps olete allergiline (ülitundlik) toimeainete või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes või muu difteeria toksoidi sisaldava vaktsiini suhtes;
- kui teil või teie lapsel on raskekujuline kõrge palavikuga (üle 38 °C) infektsioon. Sellisel juhul tuleb vaktsineerimine edasi lükata, kuni teie või teie lapse seisund paraneb. Vähemoluline infektsioon, näiteks nohu, ei peaks olema takistuseks, kuid pidage enne nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsineerimist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on või on olnud pärast mõnda Prevenari või Prevenar 13 annust tervisehäireid, näiteks allergiline reaktsioon või hingamishäired;
- on veritsemishäireid või tekib kergesti verevalumeid;
- on immuunsüsteem nõrgenenud (näiteks HIV-nakkuse tõttu), ei pruugi te/ta saada Prevenar 13-st täit kasu;
- on esinenud krampe, kuna enne Prevenar 13 saamist võib olla vajalik võtta palavikku alandavat ravimit. Kui teie laps peaks pärast vaktsineerimist muutuma kontaktivõimetuks või tal tekivad krambid (krambihood), peate te kohe võtma ühendust oma arstiga. Vt ka lõik 4.

Kui teie laps oli sügavalt enneaegne (sündinud 28. rasedusnädalal või varem), pidage enne vaktsineerimist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, sest 2...3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist võivad tekkida lapse hingetõmmete vahel normaalsest pikemad vahed. Vt ka lõik 4.

Nagu teisedki vaktsiinid, ei pruugi Prevenar 13 kaitsta kõiki vaktsineeritud isikuid.

Prevenar 13 kaitseb lastel ainult kõrvainfektsioonide vastu, mida põhjustavad *Streptococcus pneumoniae* tüübid, mille vastu vaktsiin on välja töötatud. See ei kaitse muude nakkusetekitajate vastu, mis võivad põhjustada kõrvainfektsioone.

Muud ravimid/vaktsiinid ja Prevenar 13

Arst võib anda teile juhise manustada lapsele enne Prevenar 13 saamist paratsetamooli või muid palavikku alandavaid ravimeid. See aitab leevendada teatavaid Prevenar 13 kõrvaltoimeid.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie või teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid või on hiljuti saanud muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Prevenar 13 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

Prevenar 13 sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Prevenar 13 manustatakse

Arst või meditsiiniõde süstib vaktsiini soovitusliku annuse (0,5 ml) teie käe- või teie lapse käe- või jalalihasesse.

6 nädala kuni 6 kuu vanused imikud

Üldjuhul peaks laps saama vaktsiini kolmest süstist koosneva esmase vaktsineerimisena ja sellele järgneva revaktsineerimisannusena.

- Esimese süsti võib teha alates kuue nädala vanusest.
- Iga kahe süsti vahele peab jääma vähemalt üks kuu.
- Neljas (revaktsineerimis)süst tehakse 11 kuni 15 kuu vanuses.
- Teid teavitatakse, millal teie laps peaks tulema järgmist süsti tegema.

Teie tervishoiuasutus võib rakendada teie riigi ametlike soovitude kohaselt alternatiivset vaktsineerimise ajakava. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enneaegsed imikud

Teie laps saab esmase kolmest süstist koosneva kuuri. Esimene süst võidakse teha juba kuuenädalaselt ja annuste vahele jäetakse vähemalt üks kuu. 11...15 kuu vanuses saab teie laps neljanda süsti (revaktsineerimissüst).

Vaktsineerimata üle 7 kuu vanused imikud, väikelapsed ja noorukid

7...11 kuu vanused imikud peaksid saama kaks süsti. Süstide vahele peab jääma vähemalt üks kuu. Kolmas süst tehakse teisel eluaastal.

12...23 kuu vanused lapsed peaksid saama kaks süsti. Süstide vahele peab jääma vähemalt kaks kuud.

2...17 aasta vanused lapsed peaksid saama ühe süsti.

Varem Prevenariga vaktsineeritud imikud, lapsed ja noorukid

Imikutel ja lastel, keda on varem vaktsineeritud Prevenariga, võib süstide kuuri lõpule viia Prevenar 13-ga.

Varem Prevenariga vaktsineeritud **1...5-aastaste** laste puhul soovitab arst või meditsiiniõde, mitu Prevenar 13 süsti nad peavad saama.

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat peavad saama ühe süsti.

Tähtis on järgida arsti, apteekri või meditsiiniõde juhiseid, et lapsega saaks süstide kuuri lõpule viia.

Kui unustasite ettenähtud ajal vastuvõtule minna, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Täiskasvanud

Täiskasvanud peaksid saama ühe süsti.

Informeerige oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui te olete varem saanud pneumokoki vaktsiini.

Kui teil on lisaküsimusi Prevenar 13 kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Erirühmad

Isikud, kellel on suurenenud pneumokokkinfektsiooni tekkerisk (nt sirprakulise aneemia või HIV-infektsiooni korral), sealhulgas need, keda on varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud, võivad saada vähemalt ühe Prevenar 13 annuse.

Vereloome tüvirakkude transplantaadiga isikud võivad saada kolm süsti, millest esimene tehakse 3...6 kuud pärast siirdamist ning seejärel vähemalt 1-kuuliste intervallidega annuste vahel. Neljas (revaktsineerimise) annus soovitatakse manustada 6 kuud pärast kolmandat annust.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Prevenar 13 kasutamisel on imikutel ja lastel (vanuses 6 nädalat kuni 5 aastat) esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (neid võib esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- isu vähenemine
- palavik, ärrituvus, valu, valulikkus, punetus, paistetus või kõvenemine vaktsineerimiskohal, uimasus, unehäired
- punetus, kõvenemine, paistetus vaktsineerimiskohas 2,5...7,0 cm (pärast revaktsineerimist ja vanematel lastel [vanuses 2...5 aastat])

Sagedased kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- oksendamine, kõhulahtisus
- palavik üle 39 °C, hellus vaktsineerimiskoha lähedal, mis avaldub liigutades, punetus, kõvenemine, paistetus vaktsineerimiskohas 2,5...7,0 cm (pärast esmast vaktsineerimist)
- lööve

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- krambihood, sealhulgas tingituna kõrge kehatemperatuurist
- kublad (nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve)
- punetus, paistetus või kõvenemine vaktsineerimiskohal üle 7 cm; nutmine

Harvad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 1000 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- kollaps või šokitaoline seisund (hüpotooniline-hüporeaktiivne episood)
- allergiline (ülitundlikkus)reaktsioon, sealhulgas näo ja/või huulte turse, raskendatud hingamine

Prevenar 13 kasutamisel on lastel ja noorukitel (vanuses 6...17 aastat) esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (neid võib esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- isu vähenemine
- ärrituvus; valu, hellus, punetus, paistetus või kõvenemine vaktsineerimiskohal; unisus; rahutu uni; hellus vaktsineerimiskohal, mis avaldub liigutades

Sagedased kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- peavalud
- oksendamine; kõhulahtisus
- lööve; kublad (nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve)
- palavik

HIV-i nakatunud, sirprakulise aneemia või vereloome tüvirakkude transplantaadiga lastel ja noorukitel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, välja arvatud see, et peavalu, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, väsimus, liigesevalu ja lihasevalu olid väga sagedased kõrvaltoimed.

Väga enneaegsetel imikutel (28. rasedusnädal või varem sündinutel) võib tekkida 2...3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist hingamises tavalisest pikemaid vahesid.

Järgmisi kõrvaltoimeid on teatatud Prevenar 13 kasutamisel täiskasvanutel:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (neid võib esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- isu vähenemine, peavalu, kõhulahtisus; oksendamine (18...49-aastastel)
- külmavärinad, väsimus, lööve, valud, punetus, paistetused, kõvenemine või hellus vaktsineerimiskohal, mis avaldub liigutades (tõsine valu või hellus vaktsineerimiskohal 18...39-aastastel ja tõsine käte liigutuste piiratus 18...39-aastastel)
- liigesevalu tugevnemine või teke, lihasevalu tugevnemine või teke
- palavik (18...29-aastastel)

Sagedased kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- oksendamine (50-aastastel ja vanematel); palavik (30-aastastel ja vanematel)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- iiveldus
- allergiline (ülitundlikkus)reaktsioon, sealhulgas näo ja/või huulte turse, raskendatud hingamine
- lümfisõlmede või -näärmete suurenemine (lümfadenopaatia) vaktsineerimiskoha lähedal, näiteks kaenla all

HIV-infektsiooniga täiskasvanutel olid sarnased kõrvaltoimed, kuid palaviku ja oksendamise esinemissagedus oli väga sage ja iiveldusel sage.

Vereloometüvirakkude transplantaadiga täiskasvanutel olid sarnased kõrvaltoimed, kuigi esinemissageduselt olid palavik ja oksendamine väga sagedased.

Prevenar 13 turuletulekujärgsel kasutamisel on esinenud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid:

- tugev allergiline reaktsioon, sealhulgas šokk (südame ja veresoonkonna kollaps); angioödeem (huulte, näo või kõri turse)
- kublad (nõgestõbi), punetus ja ärritus (dermatiit) ja kihelus (pruritus) vaktsineerimiskohal, nahaõhetus
- lümfisõlmede või -näärmete suurenemine (lümfadenopaatia) vaktsineerimiskoha lähedal, näiteks kaenla all või niudepiirkonnas
- kihelevaid punetavaid laike tekitav lööve (multiformne erüteem)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Prevenar 13 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Prevenar 13 on stabiilne neli ööpäeva temperatuuril kuni 25 °C. Selle aja möödumisel tuleb Prevenar 13 kas ära kasutada või ära visata. Need andmed on vajalikud tervishoiutöötajatele juhendamaks ajutiste temperatuuri kõikumiste korral.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Prevenar 13 sisaldab

Toimeained on polüsahhariidi CRM₁₉₇ konjugaadid, mis sisaldavad alljärgnevat:

- 2,2 µg serotüüpide 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F vastane polüsahhariid;
- 4,4 µg serotüüpi 6B vastane polüsahhariid.

Üks annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu 32 µg CRM₁₉₇ kandjavalgu, mis on adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile (0,125 mg alumiiniumi).

Teised abiained on naatriumkloriid, merevaikhape, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Prevenar 13 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge süstesuspensioon, mida turustatakse ühekordset annust sisaldavas süstlis (0,5 ml). Pakendis on 1, 10 ja 50 süstlit, nõelaga või ilma. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja, kes vastutab ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕλλάςΑ.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer ΕλλάςΑ.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Säilitamisel võib täheldada valget sadet ja selget pealmist vedelikukihti. See ei viita kasutamiskõlbmatusele.

Enne manustamist kontrollige visuaalselt osakeste sisaldumise ja/või füüsikaliste omaduste muutuse suhtes; ärge kasutage, kui sisu ei vasta kirjeldusele.

Enne süstlast õhu väljalaskmist loksutage hoolikalt, kuni tekib valge homogeenne suspensioon.

Manustage kogu annus.

Prevenar 13 on ette nähtud ainult intramuskulaarseks kasutamiseks. Ravimit ei tohi manustada intravaskulaarselt.

Prevenar 13 ei tohi segada ühes süstlas ühegi teise vaktsiiniga.

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt teiste lapseas manustatavate vaktsiinidega; sel juhul tuleb kasutada erinevaid vaktsineerimiskohti.

Prevenar 13 võib manustada täiskasvanutele vanuses 50 aastat ja vanemad samaaegselt kolmevalentse või neljavalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Prevenar 13 süstesuspensioon üheannuselises viaalis
pneumokokkidevastane konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (13-valentne, adsorbeeritud)

Enne kui teie või teie laps saate seda vaktsiini, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- See vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Prevenar 13 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Prevenar 13 manustamist teile või teie lapsele
3. Kuidas Prevenar 13 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Prevenar 13 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Prevenar 13 ja milleks seda kasutatakse

Prevenar 13 on pneumokokkidevastane vaktsiin, mida manustatakse:

- **lastele vanuses 6 nädalat kuni 17 aastat**, et aidata kaitsta neid järgmiste haiguste vastu: meningiit (ajukelmepõletik), sepsis või baktereemia (bakterite esinemine veres), pneumoonia (kopsupõletik) ja kõrvapõletikud
- **täiskasvanutele vanuses 18 aastat ja vanemad**, et aidata kaitsta neid selliste haiguste vastu nagu pneumoonia (kopsupõletik), sepsis või baktereemia (bakterite esinemine veres) ja meningiit (ajukelmepõletik),

mida põhjustavad bakteri *Streptococcus pneumoniae* 13 erinevat tüüpi.

Prevenar 13 kaitseb 13 erinevat tüüpi *Streptococcus pneumoniae* bakterite vastu ning asendab Prevenari, mis kaitses 7 tüüpi bakterite vastu.

Vaktsiini toime seisneb teie ja teie lapse organismi abistamises antikehade moodustamisel kaitseks nende haiguste vastu.

2. Mida on vaja teada enne Prevenar 13 manustamist teile või teie lapsele

Prevenar 13 ei tohi manustada

- kui teie või teie laps olete allergiline (ülitundlik) toimeainete või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes või muu difteeria toksoidi sisaldava vaktsiini suhtes;
- kui teil või teie lapsel on raskekujuline kõrge palavikuga (üle 38 °C) infektsioon. Sellisel juhul tuleb vaktsineerimine edasi lükata, kuni teie või teie lapse seisund paraneb. Vähemoluline infektsioon, näiteks nohu, ei peaks olema takistuseks, kuid pidage enne nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaksineerimist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on või on olnud pärast mõnda Prevenari või Prevenar 13 annust tervisehäireid, näiteks allergiline reaktsioon või hingamishäired;
- on veritsemishäireid või tekib kergesti verevalumeid;
- on immuunsüsteem nõrgenenud (näiteks HIV-nakkuse tõttu), ei pruugi te/ta saada Prevenar 13-st täit kasu;
- on esinenud krampe, kuna enne Prevenar 13 saamist võib olla vajalik võtta palavikku alandavat ravimit. Kui teie laps peaks pärast vaksineerimist muutuma kontaktivõimetuks või tal tekivad krambid (krambihood), peate te kohe võtma ühendust oma arstiga. Vt ka lõik 4.

Kui teie laps oli sügavalt enneaegne (sündinud 28. rasedusnädalal või varem), pidage enne vaksineerimist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, sest 2...3 päeva jooksul pärast vaksineerimist võivad tekkida lapse hingetõmmete vahel normaalsest pikemad vahed. Vt ka lõik 4.

Nagu teisedki vaktsiinid, ei pruugi Prevenar 13 kaitsta kõiki vaksineeritud isikuid.

Prevenar 13 kaitseb lastel ainult kõrvainfektsioonide vastu, mida põhjustavad *Streptococcus pneumoniae* tüübid, mille vastu vaktsiin on välja töötatud. See ei kaitse muude nakkusetekitajate vastu, mis võivad põhjustada kõrvainfektsioone.

Muud ravimid/vaktsiinid ja Prevenar 13

Arst võib anda teile juhise manustada lapsele enne Prevenar 13 saamist paratsetamooli või muid palavikku alandavaid ravimeid. See aitab leevendada teatavaid Prevenar 13 kõrvaltoimeid.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie või teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid või on hiljuti saanud muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Prevenar 13 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

Prevenar 13 sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Prevenar 13 manustatakse

Arst või meditsiiniõde süstib vaktsiini soovitusliku annuse (0,5 ml) teie käe- või teie lapse käe- või jalalihasesse.

6 nädala kuni 6 kuu vanused imikud

Üldjuhul peaks laps saama vaktsiini kolmest süstist koosneva esmase vaksineerimisena ja sellele järgneva revaksineerimisannusena.

- Esimese süsti võib teha alates kuue nädala vanusest.
- Iga kahe süsti vahele peab jääma vähemalt üks kuu.
- Neljas (revaksineerimis)süst tehakse 11 kuni 15 kuu vanuses.
- Teid teavitatakse, millal teie laps peaks tulema järgmist süsti tegema.

Teie tervishoiuasutus võib rakendada teie riigi ametlike soovitude kohaselt alternatiivset vaktsineerimise ajakava. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enneaegsed imikud

Teie laps saab esmase kolmest süstist koosneva kuuri. Esimene süst võidakse teha juba kuuenädalaselt ja annuste vahele jäetakse vähemalt üks kuu. 11...15 kuu vanuses saab teie laps neljanda süsti (revaktsineerimissüst).

Vaktsineerimata üle 7 kuu vanused imikud, väikelapsed ja noorukid

7...11 kuu vanused imikud peaksid saama kaks süsti. Süstide vahele peab jääma vähemalt üks kuu. Kolmas süst tehakse teisel eluaastal.

12...23 kuu vanused lapsed peaksid saama kaks süsti. Süstide vahele peab jääma vähemalt kaks kuud.

2...17 aasta vanused lapsed peaksid saama ühe süsti.

Varem Prevenariga vaktsineeritud imikud, lapsed ja noorukid

Imikutel ja lastel, keda on varem vaktsineeritud Prevenariga, võib süstide kuuri lõpule viia Prevenar 13-ga.

Varem Prevenariga vaktsineeritud **1...5-aastaste** laste puhul soovitab arst või meditsiiniõde, mitu Prevenar 13 süsti nad peavad saama.

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat peavad saama ühe süsti.

Tähtis on järgida arsti, apteekri või meditsiiniõde juhiseid, et lapsega saaks süstide kuuri lõpule viia.

Kui unustasite ettenähtud ajal vastuvõtule minna, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Täiskasvanud

Täiskasvanud peaksid saama ühe süsti.

Informeerige oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui te olete varem saanud pneumokoki vaktsiini.

Kui teil on lisaküsimusi Prevenar 13 kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Erirühmad

Isikud, kellel on suurenenud pneumokokkinfektsiooni tekkerisk (nt sirprakulise aneemia või HIV-infektsiooni korral), sealhulgas need, keda on varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud, võivad saada vähemalt ühe Prevenar 13 annuse.

Vereloome tüvirakkude transplantaadiga isikud võivad saada kolm süsti, millest esimene tehakse 3...6 kuud pärast siirdamist ning seejärel vähemalt 1-kuuliste intervallidega annuste vahel. Neljas (revaktsineerimise) annus soovitatakse manustada 6 kuud pärast kolmandat annust.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Prevenar 13 kasutamisel on imikutel ja lastel (vanuses 6 nädalat kuni 5 aastat) esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (neid võib esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- isu vähenemine
- palavik, ärrituvus, valu, valulikkus, punetus, paistetus või kõvenemine vaktsineerimiskohal, uimasus, unehäired
- punetus, kõvenemine, paistetus vaktsineerimiskohas 2,5...7,0 cm (pärast revaktsineerimist ja vanematel lastel [vanuses 2...5 aastat])

Sagedased kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- oksendamine, kõhulahtisus
- palavik üle 39 °C, hellus vaktsineerimiskoha lähedal, mis avaldub liigutades, punetus, kõvenemine, paistetus vaktsineerimiskohas 2,5...7,0 cm (pärast esmast vaktsineerimist)
- lööve

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- krambihood, sealhulgas tingituna kõrge kehatemperatuurist
- kublad (nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve)
- punetus, paistetus või kõvenemine vaktsineerimiskohal üle 7 cm; nutmine

Harvad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 1000 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- kollaps või šokitaoline seisund (hüpotooniline-hüporeaktiivne episood)
- allergiline (ülitundlikkus)reaktsioon, sealhulgas näo ja/või huulte turse, raskendatud hingamine

Prevenar 13 kasutamisel on lastel ja noorukitel (vanuses 6...17 aastat) esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (neid võib esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- isu vähenemine
- ärrituvus; valu, hellus, punetus, paistetus või kõvenemine vaktsineerimiskohal; unisus; rahutu uni; hellus vaktsineerimiskohal, mis avaldub liigutades

Sagedased kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- peavalud
- oksendamine; kõhulahtisus
- lööve; kublad (nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve)
- palavik

HIV-i nakatunud, sirprakulise aneemia või vereloome tüvirakkude transplantaadiga lastel ja noorukitel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, välja arvatud see, et peavalu, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, väsimus, liigesevalu ja lihasevalu olid väga sagedased kõrvaltoimed.

Väga enneaegsetel imikutel (28. rasedusnädal või varem sündinutel) võib tekkida 2...3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist hingamises tavalisest pikemaid vahesid.

Järgmisi kõrvaltoimeid on teatatud Prevenar 13 kasutamisel täiskasvanutel:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (neid võib esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- isu vähenemine, peavalu, kõhulahtisus; oksendamine (18...49-aastastel)
- külmavärinad, väsimus, lööve, valud, punetus, paistetused, kõvenemine või hellus vaktsineerimiskohal, mis avaldub liigutades (tõsine valu või hellus vaktsineerimiskohal 18...39-aastastel ja tõsine käte liigutuste piiratus 18...39-aastastel)
- liigesevalu tugevnemine või teke, lihasevalu tugevnemine või teke
- palavik (18...29-aastastel)

Sagedased kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- oksendamine (50-aastastel ja vanematel); palavik (30-aastastel ja vanematel)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- iiveldus
- allergiline (ülitundlikkus)reaktsioon, sealhulgas näo ja/või huulte turse, raskendatud hingamine
- lümfisõlmede või -näärmete suurenemine (lümfadenopaatia) vaktsineerimiskoha lähedal, näiteks kaenla all

HIV-infektsiooniga täiskasvanutel olid sarnased kõrvaltoimed, kuid palaviku ja oksendamise esinemissagedus oli väga sage ja iiveldusel sage.

Vereloometüvirakkude transplantaadiga täiskasvanutel olid sarnased kõrvaltoimed, kuigi esinemissageduselt olid palavik ja oksendamine väga sagedased.

Prevenar 13 turuletulekujärgsel kasutamisel on esinenud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid:

- tugev allergiline reaktsioon, sealhulgas šokk (südame ja veresoontkonna kollaps); angioödeem (huulte, näo või kõri turse)
- kublad (nõgestõbi), punetus ja ärritus (dermatiit) ja kihelus (pruritus) vaktsineerimiskohal, nahaõhetus
- lümfisõlmede või -näärmete suurenemine (lümfadenopaatia) vaktsineerimiskoha lähedal, näiteks kaenla all või niudepiirkonnas
- kihelevaid punetavaid laike tekitav lööve (multiformne erüteem)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Prevenar 13 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Prevenar 13 sisaldab

Toimeained on polüsahhariidi CRM₁₉₇ konjugaadid, mis sisaldavad alljärgnevat:

- 2,2 µg serotüüpide 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F vastane polüsahhariid;
- 4,4 µg serotüübi 6B vastane polüsahhariid.

Üks annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu 32 µg CRM₁₉₇ kandjavalgu, mis on adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile (0,125 mg alumiiniumi).

Teised abiained on naatriumkloriid, merevaikhape, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Kuidas Prevenar 13 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge süstesuspensioon, mida turustatakse üheannuselises vialis (0,5 ml). Pakendis on 1, 5, 10, 25 ja 50 vialali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja, kes vastutab ravimipartii kasutamiseks
vabastamise eest:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ελλάδα

Pfizer ΕλλάςΑ.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer ΕλλάςΑ.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Säilitamisel võib täheldada valget sadet ja selget pealmist vedelikukihti. See ei viita kasutamiskõlbmatusele.

Enne manustamist kontrollige visuaalselt osakeste sisaldumise ja/või füüsikaliste omaduste muutuse suhtes; ärge kasutage, kui sisu ei vasta kirjeldusele.

Enne kasutamist loksutage hoolikalt, kuni tekib valge homogeenne suspensioon.

Manustage kogu annus.

Prevenar 13 on ette nähtud ainult intramuskulaarseks kasutamiseks. Ravimit ei tohi manustada intravaskulaarselt.

Prevenar 13 ei tohi segada ühes süstlas ühegi teise vaktsiiniga.

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt teiste lapseas manustatavate vaktsiinidega; sel juhul tuleb kasutada erinevaid vaktsineerimiskohti.

Prevenar 13 võib manustada täiskasvanutele vanuses 50 aastat ja vanemad samaaegselt kolmevalentse või neljavalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Prevenar 13 süstesuspensioon mitmeannuselises konteineris
pneumokokkidevastane konjugeeritud polüsahhariidvaktsiin (13-valentne, adsorbeeritud)

Enne kui teie või teie laps saate seda vaktsiini, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- See vaktsiin on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Prevenar 13 ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Prevenar 13 manustamist teile või teie lapsele
3. Kuidas Prevenar 13 manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Prevenar 13 säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Prevenar 13 ja milleks seda kasutatakse

Prevenar 13 on pneumokokkidevastane vaktsiin, mida manustatakse:

- **lastele vanuses 6 nädalat kuni 17 aastat**, et aidata kaitsta neid järgmiste haiguste vastu: meningiit (ajukelmepõletik), sepsis või baktereemia (bakterite esinemine veres), pneumoonia (kopsupõletik) ja kõrvapõletikud
- **täiskasvanutele vanuses 18 aastat ja vanemad**, et aidata kaitsta neid selliste haiguste vastu nagu pneumoonia (kopsupõletik), sepsis või baktereemia (bakterite esinemine veres) ja meningiit (ajukelmepõletik),

mida põhjustavad bakteri *Streptococcus pneumoniae* 13 erinevat tüüpi.

Prevenar 13 kaitseb 13 erinevat tüüpi *Streptococcus pneumoniae* bakterite vastu ning asendab Prevenari, mis kaitses 7 tüüpi bakterite vastu.

Vaktsiini toime seisneb teie ja teie lapse organismi abistamises antikehade moodustamisel kaitseks nende haiguste vastu.

2. Mida on vaja teada enne Prevenar 13 manustamist teile või teie lapsele

Prevenar 13 ei tohi manustada

- kui teie või teie laps olete allergiline (ülitundlik) toimeainete või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes või muu difteeria toksoidi sisaldava vaktsiini suhtes;
- kui teil või teie lapsel on raskekujuline kõrge palavikuga (üle 38 °C) infektsioon. Sellisel juhul tuleb vaktsineerimine edasi lükata, kuni teie või teie lapse seisund paraneb. Vähemoluline infektsioon, näiteks nohu, ei peaks olema takistuseks, kuid pidage enne nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne vaktsineerimist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil või teie lapsel:

- on või on olnud pärast mõnda Prevenari või Prevenar 13 annust tervisehäireid, näiteks allergiline reaktsioon või hingamishäired;
- on veritsemishäireid või tekib kergesti verevalumeid;
- on immuunsüsteem nõrgenenud (näiteks HIV-nakkuse tõttu), ei pruugi te/ta saada Prevenar 13-st täit kasu;
- on esinenud krampe, kuna enne Prevenar 13 saamist võib olla vajalik võtta palavikku alandavat ravimit. Kui teie laps peaks pärast vaktsineerimist muutuma kontaktivõimetuks või tal tekivad krambid (krambihood), peate te kohe võtma ühendust oma arstiga. Vt ka lõik 4.

Kui teie laps oli sügavalt enneaegne (sündinud 28. rasedusnädalal või varem), pidage enne vaktsineerimist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, sest 2...3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist võivad tekkida lapse hingetõmmete vahel normaalsest pikemad vahed. Vt ka lõik 4.

Nagu teisedki vaktsiinid, ei pruugi Prevenar 13 kaitsta kõiki vaktsineeritud isikuid.

Prevenar 13 kaitseb lastel ainult kõrvainfektsioonide vastu, mida põhjustavad *Streptococcus pneumoniae* tüübid, mille vastu vaktsiin on välja töötatud. See ei kaitse muude nakkusetekitajate vastu, mis võivad põhjustada kõrvainfektsioone.

Muud ravimid/vaktsiinid ja Prevenar 13

Arst võib anda teile juhise manustada lapsele enne Prevenar 13 saamist paratsetamooli või muid palavikku alandavaid ravimeid. See aitab leevendada teatavaid Prevenar 13 kõrvaltoimeid.

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie või teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid või on hiljuti saanud muud vaktsiini.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Prevenar 13 ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõned lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“ mainitud toimed võivad siiski autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet ajutiselt mõjutada.

Prevenar 13 sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Prevenar 13 manustatakse

Arst või meditsiiniõde süstib vaktsiini soovitusliku annuse (0,5 ml) teie käe- või teie lapse käe- või jalalihasesse.

6 nädala kuni 6 kuu vanused imikud

Üldjuhul peaks laps saama vaktsiini kolmest süstist koosneva esmase vaktsineerimisena ja sellele järgneva revaktsineerimisannusena.

- Esimese süsti võib teha alates kuue nädala vanusest.
- Iga kahe süsti vahele peab jääma vähemalt üks kuu.
- Neljas (revaktsineerimis)süst tehakse 11 kuni 15 kuu vanuses.
- Teid teavitatakse, millal teie laps peaks tulema järgmist süsti tegema.

Teie tervishoiuasutus võib rakendada teie riigi ametlike soovitude kohaselt alternatiivset vaktsineerimise ajakava. Lisateabe saamiseks pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enneaegsed imikud

Teie laps saab esmase kolmest süstist koosneva kuuri. Esimene süst võidakse teha juba kuuenädalaselt ja annuste vahele jäetakse vähemalt üks kuu. 11...15 kuu vanuses saab teie laps neljanda süsti (revaktsineerimissüst).

Vaktsineerimata üle 7 kuu vanused imikud, väikelapsed ja noorukid

7...11 kuu vanused imikud peaksid saama kaks süsti. Süstide vahele peab jääma vähemalt üks kuu. Kolmas süst tehakse teisel eluaastal.

12...23 kuu vanused lapsed peaksid saama kaks süsti. Süstide vahele peab jääma vähemalt kaks kuud.

2...17 aasta vanused lapsed peaksid saama ühe süsti.

Varem Prevenariga vaktsineeritud imikud, lapsed ja noorukid

Imikutel ja lastel, keda on varem vaktsineeritud Prevenariga, võib süstide kuuri lõpule viia Prevenar 13-ga.

Varem Prevenariga vaktsineeritud **1...5-aastaste** laste puhul soovitab arst või meditsiiniõde, mitu Prevenar 13 süsti nad peavad saama.

Lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat peavad saama ühe süsti.

Tähtis on järgida arsti, apteekri või meditsiiniõde juhiseid, et lapsega saaks süstide kuuri lõpule viia.

Kui unustasite ettenähtud ajal vastuvõtule minna, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Täiskasvanud

Täiskasvanud peaksid saama ühe süsti.

Informeerige oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui te olete varem saanud pneumokoki vaktsiini.

Kui teil on lisaküsimusi Prevenar 13 kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Erirühmad

Isikud, kellel on suurenenud pneumokokkinfektsiooni tekkerisk (nt sirprakulise aneemia või HIV-infektsiooni korral), sealhulgas need, keda on varem 23-valentse pneumokokkidevastase polüsahhariidvaktsiiniga vaktsineeritud, võivad saada vähemalt ühe Prevenar 13 annuse.

Vereloome tüvirakkude transplantaadiga isikud võivad saada kolm süsti, millest esimene tehakse 3...6 kuud pärast siirdamist ning seejärel vähemalt 1-kuuliste intervallidega annuste vahel. Neljas (revaktsineerimise) annus soovitatakse manustada 6 kuud pärast kolmandat annust.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik vaktsiinid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Prevenar 13 kasutamisel on imikutel ja lastel (vanuses 6 nädalat kuni 5 aastat) esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (neid võib esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- isu vähenemine
- palavik, ärrituvus, valu, valulikkus, punetus, paistetus või kõvenemine vaktsineerimiskohal, uimasus, unehäired
- punetus, kõvenemine, paistetus vaktsineerimiskohas 2,5...7,0 cm (pärast revaktsineerimist ja vanematel lastel [vanuses 2...5 aastat])

Sagedased kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- oksendamine, kõhulahtisus
- palavik üle 39 °C, hellus vaktsineerimiskoha lähedal, mis avaldub liigutades, punetus, kõvenemine, paistetus vaktsineerimiskohas 2,5...7,0 cm (pärast esmast vaktsineerimist)
- lööve

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- krambihood, sealhulgas tingituna kõrge kehatemperatuurist
- kublad (nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve)
- punetus, paistetus või kõvenemine vaktsineerimiskohal üle 7 cm; nutmine

Harvad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 1000 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- kollaps või šokitaoline seisund (hüpotooniline-hüporeaktiivne episood)
- allergiline (ülitundlikkus)reaktsioon, sealhulgas näo ja/või huulte turse, raskendatud hingamine

Prevenar 13 kasutamisel on lastel ja noorukitel (vanuses 6...17 aastat) esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (neid võib esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- isu vähenemine
- ärrituvus; valu, hellus, punetus, paistetus või kõvenemine vaktsineerimiskohal; unisus; rahutu uni; hellus vaktsineerimiskohal, mis avaldub liigutades

Sagedased kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- peavalud
- oksendamine; kõhulahtisus
- lööve; kublad (nõgestõbi või nõgestõvetaoline lööve)
- palavik

HIV-i nakatunud, sirprakulise aneemia või vereloome tüvirakkude transplantaadiga lastel ja noorukitel on kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane, välja arvatud see, et peavalu, oksendamine, kõhulahtisus, palavik, väsimus, liigesevalu ja lihasevalu olid väga sagedased kõrvaltoimed.

Väga enneaegsetel imikutel (28. rasedusnädal või varem sündinutel) võib tekkida 2...3 päeva jooksul pärast vaktsineerimist hingamises tavalisest pikemaid vahesid.

Järgmisi kõrvaltoimeid on teatatud Prevenar 13 kasutamisel täiskasvanutel:

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (neid võib esineda enam kui ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- isu vähenemine, peavalu, kõhulahtisus; oksendamine (18...49-aastastel)
- külmavärinad, väsimus, lööve, valud, punetus, paistetused, kõvenemine või hellus vaktsineerimiskohal, mis avaldub liigutades (tõsine valu või hellus vaktsineerimiskohal 18...39-aastastel ja tõsine käte liigutuste piiratus 18...39-aastastel)
- liigesevalu tugevnemine või teke, lihasevalu tugevnemine või teke
- palavik (18...29-aastastel)

Sagedased kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 10 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- oksendamine (50-aastastel ja vanematel); palavik (30-aastastel ja vanematel)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (neid võib esineda kuni ühel juhul 100 vaktsiiniannuse kohta) on järgmised:

- iiveldus
- allergiline (ülitundlikkus)reaktsioon, sealhulgas näo ja/või huulte turse, raskendatud hingamine
- lümfisõlmede või -näärmete suurenemine (lümfadenopaatia) vaktsineerimiskoha lähedal, näiteks kaenla all

HIV-infektsiooniga täiskasvanutel olid sarnased kõrvaltoimed, kuid palaviku ja oksendamise esinemissagedus oli väga sage ja iiveldusel sage.

Vereloometüvirakkude transplantaadiga täiskasvanutel olid sarnased kõrvaltoimed, kuigi esinemissageduselt olid palavik ja oksendamine väga sagedased.

Prevenar 13 turuletulekujärgsel kasutamisel on esinenud järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid:

- tugev allergiline reaktsioon, sealhulgas šokk (südame ja veresoonkonna kollaps); angioödeem (huulte, näo või kõri turse)
- kublad (nõgestõbi), punetus ja ärritus (dermatiit) ja kihelus (pruritus) vaktsineerimiskohal, nahaõhetus
- lümfisõlmede või -näärmete suurenemine (lümfadenopaatia) vaktsineerimiskoha lähedal, näiteks kaenla all või niudepiirkonnas
- kihelevaid punetavaid laike tekitav lööve (multiformne erüteem)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Prevenar 13 säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Pärast esmast kasutamist võib ravimit hoida külmkapis maksimaalselt 28 päeva.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Prevenar 13 sisaldab

Toimeained on polüsahhariidi CRM₁₉₇ konjugaadid, mis sisaldavad alljärgnevat:

- 2,2 µg serotüüpide 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F vastane polüsahhariid;
- 4,4 µg serotüübi 6B vastane polüsahhariid.

Üks annus (0,5 ml) sisaldab ligikaudu 32 µg CRM₁₉₇ kandjavalgu, mis on adsorbeeritud alumiiniumfosfaadile (0,125 mg alumiiniumi).

Teised abiained on naatriumkloriid, merevaikhape, polüsorbaat 80, 2-fenoksüetanool ja süstevesi.

Kuidas Prevenar 13 välja näeb ja pakendi sisu

Vaktsiin on valge süstesuspensioon, mida turustatakse mitmeannuselises konteineris (4 x 0,5 ml annust). Pakendis on 1, 5, 10, 25 ja 50 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja, kes vastutab ravimipartii kasutamiseks
vabastamise eest:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Ελλάδα

Pfizer ΕλλάςΑ.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf:+34914909900

France

Pfizer
Tél +33 1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Pfizer ΕλλάςΑ.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Infoleht on viimati uuendatud kuu AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Säilitamisel võib täheldada valget sadet ja selget pealmist vedelikukihti. See ei viita kasutamiskõlbmatusele.

Enne manustamist kontrollige visuaalselt osakeste sisaldumise ja/või füüsikaliste omaduste muutuse suhtes; ärge kasutage, kui sisu ei vasta kirjeldusele.

Enne kasutamist loksutage hoolikalt, kuni tekib valge homogeenne suspensioon.

Manustage kogu annus.

Prevenar 13 on ette nähtud ainult intramuskulaarseks kasutamiseks. Ravimit ei tohi manustada intravaskulaarselt.

Prevenar 13 ei tohi segada ühes süstlas ühegi teise vaktsiiniga.

Prevenar 13 võib manustada samaaegselt teiste lapseas manustatavate vaktsiinidega; sel juhul tuleb kasutada erinevaid vaktsineerimiskohti.

Prevenar 13 võib manustada täiskasvanutele vanuses 50 aastat ja vanemad samaaegselt kolmevalentse või neljavalentse inaktiveeritud gripivaktsiiniga.

Pärast esmast kasutamist võib ravimit hoida külmkapis maksimaalselt 28 päeva.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.