

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prevenar 13 injektioneste, suspensio
Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (13-valenttinen, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi (0,5 ml:n) annos sisältää:

Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 1 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 3 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 4 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 5 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 6A ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 6B ¹	4,4 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 7F ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 9V ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 14 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 18C ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 19A ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 19F ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 23F ¹	2,2 µg

¹Konjugoitu CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin, adsorboitu alumiinifosfaattiin.

1 annos (0,5 ml) sisältää noin 32 mikrog CRM₁₉₇-kantajaproteiinia ja 0,125 mg alumiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio.

Rokote on homogeeninen, valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivi immunisaatio *Streptococcus pneumoniae*n aiheuttamia invasiivisia tauteja, keuhkokuumetta ja äkillistä välikorvatulehdusta vastaan lapsilla ja nuorilla 6 viikon iästä 17 vuoden ikään.

Aktiivi immunisaatio *Streptococcus pneumoniae*n aiheuttamia invasiivisia tauteja ja keuhkokuumetta vastaan 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla ja iäkkäillä.

Katso serotyyppikohtainen suoja kohdista 4.4 ja 5.1.

Prevenar 13:n käytön tulee perustua virallisesti hyväksytyihin suosituksiin ottaen samalla huomioon invasiivisen taudin ja keuhkokuumeen riskit eri ikäryhmissä, perussairaudet sekä erot serotyyppien epidemiologiassa eri maantieteellisillä alueilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Rokotusten Prevenar 13:lla tulee perustua virallisesti hyväksytyihin suosituksiin.

Annostus

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Jos lapsi saa ensimmäisenä annoksena Prevenar 13:a, on suositeltavaa, että koko rokotussarja annetaan käyttäen Prevenar 13:a.

6 viikon – 6 kuukauden ikäiset lapset

3+1 annoksen rokotussarja

Suosittelava rokotussarja koostuu neljästä annoksesta, kukin 0,5 ml. Ensimmäinen pikkulapsille annettava sarja koostuu kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan yleensä 2 kuukauden iässä annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos voidaan antaa jo kuuden viikon iässä. Neljäs (tehoste-) annos suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä.

2+1 annoksen rokotussarja

Kun Prevenar 13 annetaan osana pikkulasten yleistä rutiinisti annettavaa rokotusohjelmaa, voidaan rokottaa kolmen annoksen sarjana, joista kukin annos on 0,5 ml. Ensimmäinen annos voidaan antaa 2 kuukauden iästä lähtien, ja toinen annos 2 kuukautta myöhemmin. Kolmas (tehoste-) annos suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä (ks. kohta 5.1).

Ennenaikaisesti syntyneet (< 37 raskausviikkoa)

Ennenaikaisesti syntyneille suositeltava rokotussarja koostuu neljästä annoksesta, kukin 0,5 ml. Perusrokotussarja koostuu kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan 2 kuukauden iässä annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos voidaan antaa jo kuuden viikon iässä. Neljäs (tehoste-) annos suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Aiemmin rokottamattomat > 7 kuukauden ikäiset lapset

7–11 kuukauden ikäiset lapset

Kolme annosta, kukin 0,5 ml, annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Kolmas annos suositellaan annettavaksi toisen elinvuoden aikana.

12–23 kuukauden ikäiset lapset

Kaksi annosta, kumpikin 0,5 ml annosvälin ollessa vähintään 2 kuukautta (ks. kohta 5.1).

2–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Yksi 0,5 ml:n kerta-annos.

Prevenar 13 rokotteen annostelu lapsille, jotka ovat aiemmin saaneet 7-valenttisen Prevenar-rokotteen (*Streptococcus pneumoniae* serotyypit 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F)

Prevenar 13 sisältää samat 7 serotyyppiä kuin Prevenar. Molemmissa rokotteissa kantajaproteiinina on CRM₁₉₇.

Lapset, joiden rokotukset on aloitettu Prevenarilla, voivat vaihtaa Prevenar 13:een milloin tahansa rokotussarjan aikana.

Lapset (1–5-vuotiaat), jotka ovat saaneet täyden rokotussarjan Prevenar-rokotteella (7-valenttinen)

Pienet lapset, joiden katsotaan saaneen täyden Prevenar -rokotesarjan (7-valenttinen), rokotetaan vielä yhdellä 0,5 ml:n annoksella Prevenar 13:a, jotta saadaan immuunivaste kuudelle lisäserotyypille. Tämä Prevenar 13-annos annetaan vähintään 8 viikon kuluttua viimeisestä Prevenar (7-valenttinen) annoksesta (ks. kohta 5.1).

5–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

5–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, jotka on rokotettu yhdellä tai useammalla Prevenar-annoksella, voidaan antaa yksi Prevenar 13 kerta-annos. Tämä Prevenar 13 annos annetaan vähintään 8 viikon kuluttua viimeisestä Prevenar (7-valenttinen) annoksesta (ks. kohta 5.1).

18 vuotta täyttäneet aikuiset ja iäkkäät

Yksi kerta-annos.

Aikuisten tehosterokotuksen tarvetta Prevenar 13:lla ei ole osoitettu.

Jos 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen käyttö katsotaan tarkoituksenmukaiseksi, Prevenar 13 annetaan aina ensin, riippumatta henkilön aiemmista pneumokokkirokotuksista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Henkilöille, joilla saattaa olla suurentunut pneumokokki-infektion riski (kuten ne, joilla on sirppisoluanemia tai HIV-infektio), sekä henkilöille, jotka on aiemmin rokotettu yhdellä tai useammalla annoksella 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, annetaan ainakin yksi Prevenar 13 -annos (ks. kohta 5.1).

Henkilöille, joille on tehty hematopoeettinen kantasolusiirto, suositeltava rokotussarja koostuu neljästä Prevenar 13 -annoksesta, kukin 0,5 ml. Perusrokotussarja koostuu kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan 3–6 kuukauden kuluttua hematopoeettisesta kantasolusiirrosta. Perusrokotussarjassa annosväli on vähintään 1 kuukausi. Neljäs (tehoste)annos suositellaan annettavaksi 6 kuukauden kuluttua perussarjan kolmannelta annoksesta (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Rokote annetaan pistoksena lihakseen. Suositeltavat kohdat ovat pikkulapsilla ulomman reisilihaksen etu-yläosa (vastus lateralis) ja lapsilla ja aikuisilla olkavarren hartialihaksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai difteriatoksoidille.

Kuten muidenkin rokotteiden antoa, Prevenar 13:n antamista tulee lykätä, jos rokotettavalla on akuutti, vakava kuumesairaus. Lievä infektio, esim. vilustuminen, ei kuitenkaan ole este rokotamiselle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Prevenar 13:a ei saa antaa suoneen.

Kuten kaikkien pistettävien rokotteiden antamisen yhteydessä, rokotettaessa käsillä on oltava asianmukainen hoito ja valvonta rokotuksen jälkeen esiintyvän harvinaisen anafylaktisen reaktion

varalta.

Tätä rokotetta ei tule antaa lihaksen sisäisenä pistoksena henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyuhtymishäiriö, joka olisi lihaksensisäisen injektion vasta-aihe, mutta voidaan antaa ihon alle jos odotettavissa oleva hyöty on selvästi suurempi kuin riskit (ks. kohta 5.1).

Prevenar 13 antaa suojaa vain rokotteen sisältämiä *Streptococcus pneumoniae* serotyyppejä vastaan. Prevenar 13 ei anna suojaa muita invasiivisia sairauksia, keuhkokuumetta tai välikorvatulehdusta aiheuttavia mikrobeja vastaan. Kuten muidenkin rokotteen kohdalla, myöskään Prevenar 13 ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja kaikilta pneumokokkitaudeilta. Kysy oman maasi viimeisimmät epidemiologiset tiedot asianomaiselta kansalliselta organisaatiolta.

Vasta-aineenvaste aktiivisessa immunisaatiossa saattaa olla heikentynyt henkilöillä, joilla immuunivaste on alentunut joko immunosuppressiivisen hoidon, synnynnäisen immuunivajeen, HIV-infektion tai muiden syiden takia.

Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja on niukasti Prevenar 13:n käytöstä henkilöillä, jotka sairastavat sirppisoluanemiaa, joilla on HIV-infektio tai joille on tehty hematopoeettinen kantasolusiirto (ks. kohta 5.1). Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoa Prevenar 13:sta immuunipuutteisilla henkilöillä (esim. maligniteetti tai nefroottinen oireyhtymä) ei ole vielä käytettävissä, joten rokotusta tulee harkita potilaskohtaisesti.

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden ja on periaatteessa natriumiton.

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Kliinisissä tutkimuksissa Prevenar 13 sai aikaan immuunivasteen kaikille sen sisältämille kolmelletoista serotyypille. Tehosteannoksen jälkeinen serotyyppi 3 immuunivaste ei ollut voimakkaampi kuin perussarjan jälkeen saavutettu immuunivaste. Tämän havainnon kliinistä merkitystä serotyyppi 3:n immunologisen muistin syntymisen osalta ei tiedetä (ks. kohta 5.1).

Toiminnallisia vasta-aineita (OPA-titteri $\geq 1:8$) serotyypeille 1, 3 ja 5 tuottaneiden henkilöiden osuus koehenkilöistä oli suuri, vaikka tittereiden geometriset keskiarvot olivatkin serotyypeille 1, 3 ja 5 matalammat kuin muille serotyypeille. Tämän havainnon kliinistä merkitystä suojatehoon ei tiedetä (ks. kohta 5.1).

7-valenttisen Prevenarin (kolmen annoksen perusrokotussarja) on niukan tiedon perusteella osoitettu indusoivan kelpoisen immuunivasteen sirppisoluanemiaa sairastavilla imeväisikäisillä. Näillä lapsilla rokotteen turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin riskiryhmään kuulumattomilla todettu turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1).

Alle 2-vuotiaiden lasten tulee saada iänmukainen Prevenar 13 -rokotussarja (ks. kohta 4.2.). Konjugoidun pneumokokkirokotteen käyttö ei korvaa 23-valenttisten pneumokokkipolysakkaridi-rokotteen käyttöä ≥ 2 vuoden ikäisillä lapsilla, joilla on tietty sairaus (kuten sirppisoluanemia, asplenia, HIV-infektio, krooninen sairaus tai jotka ovat immuunipuutteisia), joka altistaa heidät saamaan *Streptococcus pneumoniae* aiheuttamia invasiivisia sairauksia. Riskiryhmään kuuluvien ≥ 24 -kuukauden ikäisten Prevenar 13:lla aiemmin rokotettujen lasten tulisi saada 23-valenttinen pneumokokkipolysakkaridirokote aina kun se katsotaan suositeltavaksi. Rokotettaessa 13-valenttisellä pneumokokkikonjugaattirokotteella (Prevenar 13) ja 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella tulee rokotusten välin olla vähintään 8 viikkoa. Siitä, aiheuttaako 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen antaminen rokottamattomille tai jo Prevenar 13-rokotteen saaneille lapsille jatkossa annettavien Prevenar 13 -annosten yhteydessä heikomman vasteen, ei ole tietoa.

Hyvin ennenaikaisina (≤ 28 raskausviikolla) syntyneiden lasten kohdalla tulee perusrokotussarjaa annettaessa huomioida mahdollinen apneariski ja tarve hengityksen seurantaan 48–72 tunnin ajan

rokottamisesta. Apneariski on huomiotava erityisesti niillä lapsilla, joilla on anamnestisesti todettu hengitysteiden kehittymättömyys. Näille lapsille rokottamisesta on erityistä hyötyä, joten rokottamisesta ei tule luopua eikä sitä tule siirtää.

Rokotteen serotyypin välikorvatulehdusta vastaan antaman suojan odotetaan olevan pienempi kuin niiden antama suoja invasiivisia sairauksia vastaan. Koska välikorvatulehduksen aiheuttajia ovat monet muutkin organismit kuin rokotteen sisältämät pneumokokkiserotyypit, suojan välikorvatulehdusta vastaan odotetaan olevan vähäinen (ks. kohta 5.1).

Kun Prevenar 13 annetaan samanaikaisesti Infanrix hexa -rokotteen (DTPa-HBV-IPV/Hib) kanssa, kuumereaktioiden määrät ovat vastaavia kuin annettaessa Prevenar (7-valenttinen) samanaikaisesti Infanrix hexan kanssa (ks. kohta 4.8). Kun Prevenar 13 ja Infanrix hexa annettiin samanaikaisesti, havaittiin, että kouristuksia (joihin saattoi liittyä kuume) ja hypotonis-hyposesponsiivisia episodeja (HHE) ilmoitettiin esiintyneen enemmän (ks. kohta 4.8).

Antipyreettahoito on aloitettava paikallisten hoitosuositusten mukaan lapsille, joilla on kouristussairauksia tai joilla on aikaisemmin esiintynyt kuume-kouristuksia, sekä lapsille, jotka saavat samanaikaisesti kokosoluhinkuuskärokoiteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Prevenar 13:a voidaan antaa samanaikaisesti minkä tahansa seuraavan rokoteantigeenin kanssa, annettiinpa ne monovalenttisenä tai yhdistelmärokotteina: kurkkumätä, jäykkäkouristus, soluton tai kokosoluhinkuuskä, *Haemophilus influenzae* tyyppi b, inaktivoitu polio, hepatiitti B (ks. kohdasta 4.4 ohjeita Infanrix hexasta), meningokokkiseroryhmä C, tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko, vesirokko ja rotavirus.

Prevenar 13:a voidaan antaa myös 12–23 kuukauden iässä samanaikaisesti tetanustoksoidikantajaproteiiniin konjugoidun seroryhmät A, C, W ja Y sisältävän meningokokkirokotteen kanssa lapsille, jotka ovat saaneet iänmukaiset Prevenar 13 -rokotukset (paikallisten suositusten mukaisesti).

Markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa arvioitiin profylaktisesti annettujen antipyreettien (ibuprofeenin ja parasetamolin) vaikutusta Prevenar 13:n immuunivasteeseen. On viitteitä siitä, että imeväisikäisten perussarjan Prevenar 13 rokotusten yhteydessä profylaktisesti joko samanaikaisesti tai rokotuspäivän aikana annettu parasetamoli, saattaa heikentää immuunivastetta. Tehosteannoksen (annetaan 12 kuukauden iässä) vasteeseen antipyreeteillä ei ollut vaikutusta. Havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Tällä hetkellä ei ole olemassa tietoa rokotteen antamisesta samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa.

18–49 vuoden ikäiset aikuiset

Samanaikaisesta käytöstä muiden rokotteiden kanssa ei ole saatavissa tietoja.

50 vuotta täyttäneet aikuiset

Prevenar 13 voidaan antaa samanaikaisesti trivalentin inaktivoitujen kausi-influenssarokotteen (TIV) kanssa.

Kahdessa 50–59 ja 65 vuotta täyttäneillä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että Prevenar 13 voidaan antaa samanaikaisesti trivalentin inaktivoitujen influenssarokotteen kanssa. Vasteet kaikille

kolmelle TIV-rokotteen antigeenille olivat vastaavat annettaessa TIV erikseen tai yhdessä Prevenar 13:n kanssa.

Kun Prevenar 13 annettiin samanaikaisesti TIV:n kanssa, immuunivasteet Prevenar 13:lle olivat heikkomat kuin silloin, kun tutkittaville annettiin pelkästään Prevenar 13. Samanaikaisella annolla ei kuitenkaan ollut pitkäaikaista vaikutusta vasta-ainetasoihin.

Kolmannessa, 50–93 vuotta täyttäneillä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa, osoitettiin, että Prevenar 13 voidaan antaa samanaikaisesti tetraivalentin inaktivoituneen kausi-influenssarokotteeseen (quadrivalent inactivated influenza vaccine, QIV) kanssa. Immuunivasteet kaikille neljälle QIV-kannalle olivat vertailukelpoisia, annettiinpa QIV samanaikaisesti Prevenar 13 kanssa tai yksinään.

Immuunivasteet Prevenar 13:lle olivat vertailukelpoisia, annettiinpa Prevenar 13 samanaikaisesti QIV:n kanssa tai yksinään. Kuten samanaikaisen trivalentin rokotteen antamisen yhteydessä, immuunivasteet joillekin pneumokokkiserotyypeille olivat heikkomat silloin, kun molemmat rokotteet annettiin samanaikaisesti.

Samanaikaista käyttöä muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

Injektoitavat rokotteet tulee aina antaa eri pistoskohtiin.

Prevenar 13:n ja 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen samanaikaista antoa ei ole tutkittu. Kliinisissä tutkimuksissa kun Prevenar 13 annettiin 1 vuoden kuluttua 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen annon jälkeen, immuunivasteet olivat heikkomat kaikille serotyypeille verrattuna vasteisiin tilanteessa, jossa Prevenar 13 annettiin tutkittaville, joita ei ollut aiemmin rokotettu 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

13-valenttisen pneumokokkikonjugaattirokotteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Tämän takia Prevenar 13:a tulee välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö 13-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoraa tai epäsuoraa lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Prevenar 13 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 ”Haittavaikutukset” mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Analyysi markkinoille tulon jälkeen ilmoitettujen haittavaikutusten määrästä viittaa siihen, että kouristusten (joihin saattaa liittyä kuume) ja hypotonis-hyporesponsiivisten episodien riski voi kasvaa, jos verrataan sekä Prevenar 13:a että Infanrix hexaa käyttäneitä ryhmiä vain Prevenar 13:a käyttäneisiin ryhmiin.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset kaikkien ikäryhmien osalta on lueteltu elinjärjestelmittäin. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on ilmoitettu esiintymistiheyden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Rokotteen turvallisuutta on arvioitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin 4 429 terveelle vähintään 6 viikon ikäiselle pikkulapselle ensimmäisenä rokotteen ja 11-16 kuukauden ikäiselle tehosteannoksena yhteensä 14 267 annosta. Kaikissa pikkulapsilla tehdyissä tutkimuksissa Prevenar 13:a annosteltiin samanaikaisesti rutiinisti käytettävien lastenrokotteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Turvallisuutta arvioitiin myös aikaisemmin rokottamattomilla 354 lapsella (iältään 7 kk - 5 vuotta).

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia 6 viikon – 5 vuoden ikäisillä lapsilla olivat pistoskohdan reaktiot, kuume, ärtyisyys, vähentynyt ruokahalu ja lisääntynyt ja/tai vähentynyt uni.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa pikkulapsille annettiin rokote 2, 3 ja 4 kuukauden iässä, vähintään 38 °C:een kuumeesta ilmoitettiin useammin pikkulapsilla, jotka saivat 7-valenttisen Prevenar-rokotteen samanaikaisesti Infanrix hexan kanssa (28,3–42,3 %), kuin pikkulapsilla, jotka saivat pelkän Infanrix hexa -rokotteen (15,6–23,1 %). 12–15 kuukauden iässä annetun tehosteannoksen jälkeen vähintään 38 °C:een kuumetta raportoitiin 50,0 %:lla pikkulapsista, jotka saivat 7-valenttisen Prevenarin ja Infanrix hexan samanaikaisesti verrattuna 33,6 %:iin pelkän Infanrix hexa -rokotteen saaneista pikkulapsista. Nämä reaktiot olivat pääosin kohtalaisia (enintään 39 °C) ja ohimeneviä.

Raportoitujen pistoskohdan reaktioiden määrä oli yli 12 kuukauden ikäisillä lapsilla suurempi kuin havaittujen reaktioiden määrä pikkulapsilla ensimmäisen Prevenar 13 -rokotussarjan aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Prevenar 13:n turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin Prevenarin. Seuraavat esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutuksiin, joita on todettu Prevenar 13:n kliinisissä tutkimuksissa:

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: Yliherkkyysoireet, ml. kasvojen turvotus, dyspnea, bronkospasmi

Hermosto:

Melko harvinainen: Kouristukset (ml. kuumekouristukset)

Harvinainen: Hypotonis-hyporesponsiivinen episodi (ohimenevä velttous)

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Vähentynyt ruokahalu

Yleinen: Oksentelu; ripuli

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleinen: Ihottuma

Melko harvinainen: Urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: Kuume; ärtyisyys; mikä tahansa pistoskohdan eryteema, kovettuma/turvotus tai kipu/arkuus; uneliaisuus; huonounisuus

Pistoskohdan eryteema tai kovettuma/turvotus 2,5–7,0 cm (tehosteannoksen jälkeen ja vanhemmilla [2–5 vuoden ikäisillä] lapsilla)

Yleinen: Kuume > 39 °C; pistoskohdan liikkeen (kivusta johtuva) huononeminen; pistoskohdan eryteema tai kovettuma/turvotus 2,5–7,0 cm (pikkulasten rokotussarjan jälkeen)

Melko harvinainen: Pistoskohdan eryteema, kovettuma/turvotus > 7,0 cm; itku

Prevenar 13:lla todetut haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen

Vaikka Prevenar 13:lla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa lapsilla ei havaittu seuraavia haittavaikutuksia, niiden katsotaan olevan Prevenar 13:lla esiintyneitä haittavaikutuksia, koska niitä on raportoitu sen markkinoille tulon jälkeen. Koska nämä reaktiot ovat peräisin spontaaneista raporteista, niiden yleisyyttä ei osattu määrittää eikä niiden yleisyys näin ollen ole tiedossa.

Veri ja imukudos:

Lymfadenopatia (pistoskohdan alueella)

Immuunijärjestelmä:

Anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, ml. sokki; angioedeema

Iho ja ihonalainen kudos:

Erythema multiforme

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Pistoskohdan urtikaria; pistoskohdan dermatiitti; pistoskohdan kutina; ohimenevä punastumisreaktio

Lisätiedot erityisryhmistä:

Apnea keskosena (≤ 28. raskausviikolla) syntyneillä (ks. kohta 4.4).

6-17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Turvallisuutta on arvioitu 592 lapsella: 294 lapsella (iältään 5–10 vuotta), joille oli annettu vähintään yksi Prevenar-annos, sekä 298 lapsella (iältään 10–17 vuotta), jotka eivät olleet saaneet pneumokokkrokotetta.

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia 6-17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla olivat:

Hermosto:

Yleinen: Päänsärky

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Vähentynyt ruokahalu

Yleinen: Oksentelu; ripuli

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleinen: Ihottuma; urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: Ärtyisyys; mikä tahansa pistoskohdan eryteema, kovettuma/turvotus tai kipu/arkuus; uneliaisuus; huonounisuus, pistoskohdan arkuus (liikerajoitus)

Yleinen: Kuume

Muita 6 viikon – 5 vuoden ikäisillä lapsilla havaittuja haittavaikutuksia voi esiintyä myös tähän ikäryhmään kuuluvilla lapsilla. Mahdollisesti pienestä otoskoosta johtuen niitä ei kuitenkaan esiintynyt.

Erityisryhmiä koskevaa lisätietoa

Sirppisoluanemiaa sairastavien tai HIV-infektoituneiden lasten ja nuorten tai niiden lasten ja nuorten, joille on tehty hematopoieettinen kantasolusiirto, haittavaikutuksien esiintymistiheydet ovat samanlaisia kuin terveillä lapsilla ja nuorilla, lukuun ottamatta päänsärkyä, oksentelua, ripulia, kuumeita, väsymystä, nivelkipua ja lihaskipua, jotka olivat sirppisoluanemiaa sairastavilla hyvin yleisiä.

18 vuotta täyttäneet aikuiset ja iäkkäät

Rokotteen turvallisuutta on arvioitu seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 91 593 iältään 18–101-vuotiasta aikuista. Prevenar 13 -rokotetta sai 48 806 aikuista: 2 616 (5,4 %) 50–64-vuotiasta ja 45 291 (92,8 %) 65-vuotiasta tai sitä vanhempaa. Yhteen seitsemästä tutkimuksesta osallistui 18–49-vuotiaita aikuisia (n = 899), jotka saivat Prevenar 13 -rokotetta ja joita ei ollut aiemmin rokotettu 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella. Prevenar 13 -rokotteen saaneista 1 916 oli aiemmin rokotettu 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella vähintään 3 vuotta ennen tutkimusrokotteen antoa ja 46 890 ei ollut aiemmin saanut 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

Haittavaikutusten vähentymisen havaittiin liittyvän korkeampaan ikään, >65-vuotiailla aikuisilla (aiemmasta pneumokokkirokotusstatuksesta riippumatta) ilmoitettiin vähemmän haittavaikutuksia kuin nuoremmilla aikuisilla. Yleensä haittavaikutukset olivat yleisimpiä nuorimmilla, 18–29-vuotiailla, aikuisilla. Yleisyysluokat olivat yleisesti ottaen samanlaiset kaikissa ikäryhmissä oksentelua lukuun ottamatta, joka oli hyvin yleinen ($\geq 1/10$) 18–49-vuotiailla aikuisilla ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) kaikissa muissa ikäryhmissä, ja pyreksia oli erittäin yleinen 18–29-vuotiailla aikuisilla kaikissa muissa ryhmissä. Vakava pistoskohdan kipu/arkuus ja vaikea käsivarren liikerajoitus oli hyvin yleinen 18–39-vuotiailla aikuisilla ja yleinen kaikissa muissa ryhmissä.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Paikallisia reaktioita ja systeemisiä tapahtumia seurattiin päivittäin kunkin rokotuksen jälkeen kuudessa tutkimuksessa 14 vuorokauden ajan ja seitsemännessä tutkimuksessa 7 päivän ajan. Seuraavat esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutuksiin, joita on todettu Prevenar 13:n kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: Vähentynyt ruokahalu

Hermosto:

Hyvin yleinen: Päänsärky

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Ripuli, oksentelu (18–49-vuotiailla aikuisilla)

Yleinen: Oksentelu (50 vuotta täyttäneillä aikuisilla)

Melko harvinainen: Pahoinvointi

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinainen: Yliherkkyysoireet, ml. kasvojen turvotus, dyspnea, bronkospasmi

Iho ja ihonalainen kudos:

Hyvin yleinen: Ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: Vilunväristykset; väsymys; pistoskohdan eryteema, pistoskohdan kovettuma/turvotus; pistoskohdan kipu/arkuus (vaikea pistoskohdan kipu/arkuus hyvin yleinen 18–39-vuotiailla aikuisilla); käsivarren liikerajoitus (vaikea käsivarren liikerajoitus hyvin yleinen 18–39-vuotiailla aikuisilla)

Yleinen: Kuume (hyvin yleinen 18–29-vuotiailla aikuisilla)

Melko harvinainen: Pistoskohdan alueella ilmenevä lymfadenopatia

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: Nivelkipu; lihaskipu

Haittavaikutusten esiintymistiheyksissä ei kaiken kaikkiaan havaittu merkittäviä eroja, kun Prevenar 13 annettiin aiemmin polysakkaridirokotteella rokotetuille aikuisille.

Erityisryhmiä koskevaa lisätietoa

HIV-infektoituneilla aikuisilla haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat samanlaisia kuin ei HIV-infektoituneilla, lukuun ottamatta kuumetta ja oksentelua (hyvin yleisiä) ja pahoinvointia (yleinen).

Aikuisilla, joille on tehty hematopoiettinen kantasolusiirto, haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat samanlaisia, lukuun ottamatta kuumetta ja oksentelua (hyvin yleisiä).

Joidenkin havaittujen systeemisten reaktioiden esiintyvyys oli suurempi, kun Prevenar 13 annettiin samanaikaisesti trivalentin inaktivoituneen influenssarokotteen kanssa verrattuna pelkän TIV-rokotteen antoon (päänsärky, vilunväristykset, ihottuma, vähentynyt ruokahalu, nivelkipu ja lihaskipu) tai pelkän Prevenar 13:n antoon (päänsärky, väsymys, vilunväristykset, vähentynyt ruokahalu ja nivelkipu).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Prevenar 13:n yliannostus on epätodennäköistä, koska se on saatavissa esitetyssä ruiskussa. Lapsilla Prevenar 13:n yliannostustapauksia on kuitenkin raportoitu. Ne on kuvattu toisiaan seuraavina annoksina, jotka on annettu suositeltua nopeammin edellisen annoksen jälkeen. Yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä samantapaisia kuin ne haittavaikutukset, joita on raportoitu annosteltaessa Prevenar 13:a lasten suositeltujen annostusten mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, pneumokokkrokotteet; ATC-koodi: J07AL02

Prevenar 13 sisältää samat 7 pneumokokkiserotyypin kapselin polysakkaridit (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) kuin Prevenar sekä lisäksi 6 muuta polysakkaridia (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Kaikki Prevenar 13:n sisältämät polysakkaridit on konjugoitu CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin.

Tautitaakka

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Euroopassa ennen Prevenarin markkinoille tuloa suoritetun serotyypiseurannan perusteella Prevenar 13:n arvioidaan (maasta riippuen) kattavan 73–100 % niistä serotyypeistä, jotka aiheuttavat invasiivisia pneumokokkisairauksia (IPD) alle 5-vuotiailla lapsilla. Tässä ikäryhmässä serotyypit 1, 3, 5, 6A, 7F ja 19A aiheuttavat 15,6 % – 59,7 % invasiivisista tartunnoista maasta, tutkimusajanjaksosta ja Prevenarin käytöstä riippuen..

Akuutti välikorvatulehdus (AOM) on yleinen lapsuusajan sairaus, jonka aiheuttajia on useita. Bakteerien arvioidaan olevan syynä 60–70 %:ssa kliinisistä välikorvatulehdustapahtumista. *S. pneumoniae* on maailmanlaajuisesti eräs yleisimmistä välikorvatulehduksen aiheuttajista.

Prevenar 13:n arvioidaan kattavan yli 90 % mikrobilääkeresistenttiä invasiivista pneumokokkisairautta aiheuttavista serotyypeistä.

6–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Pneumokokkitautien ilmaantuvuus 5–17 ikäisillä lapsilla ja nuorilla on matala. Sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski on suurempi niillä, joilla on perussairauksia.

18 vuotta täyttäneet aikuiset ja iäkkäät

Yleisin aikuisilla esiintyvä pneumokokkitauti on keuhkokuume.

Kotisyntyisen keuhkokuumeen (CAP) ja invasiivisen pneumokokkitaudin (IPD) raportoitu ilmaantuvuus vaihtelee Euroopassa maittain. Ilmaantuvuus lisääntyy 50 vuotta täyttäneillä aikuisilla ja on suurin yli 65-vuotiailla. *S. pneumoniae* on yleisin kotisyntyisen keuhkokuumeen aiheuttaja, ja sen arvioidaan aiheuttavan noin 30 % kaikista kehittyneissä maissa tavattavista aikuisten sairaalahoitoa vaativista kotisyntyisistä keuhkokuumetapauksista.

Baktereeminen keuhkokuume (noin 80 % aikuisten invasiivisista pneumokokkitautitapauksista), baktereemia ilman infektiotokusta ja aivokalvotulehdus ovat yleisimmät invasiiviset pneumokokkitaudit aikuisilla. Seurantatietojen perusteella, Prevenarin käyttöönoton jälkeen ennen Prevenar 13:n käyttöönottoa, Prevenar 13:n sisältämät pneumokokkiserotyypit saattavat aiheuttaa (maasta riippuen) ainakin 50–76 % aikuisten invasiivisista pneumokokkitautitapauksista.

Kotisyntyisen keuhkokuumeen (CAP) ja invasiivisen pneumokokkitaudin (IPD) riski kasvaa myös aikuisilla, joilla on krooninen perussairaus, erityisesti anatominen tai toiminnallinen asplenia, diabetes mellitus, astma, krooninen sydän- ja verisuonitauti tai krooninen keuhko-, munuais- tai maksasairaus. Riski on suurin immuunipuutteisilla potilailla, kuten niillä, joilla on pahanlaatuinen veritauti tai HIV-infektio.

Prevenar 13:n kliiniset immunogeenisuustutkimukset lapsilla ja nuorilla

Prevenar 13:n tehoa invasiivisessa pneumokokkisairaudessa (IPD) ei ole tutkittu. Maailman terveysjärjestön (WHO) suosituksen mukaisesti IPD:ltä suojaavan tehon arviointi lapsilla perustuu sekä Prevenarin että Prevenar 13:n yhteisen seitsemän serotyypin immuunivasteiden vertailuun. Näiden seitsemän serotyypin suojateho on osoitettu Prevenarilla (Prevenarin (7-valenttisen) teho lapsilla, katso alla). Immuunivaste muille 6 serotyypille on myös mitattu.

Immuunivasteet lapsilla kolmen annoksen perusrokotussarjan jälkeen

Kliinisiä tutkimuksia, joissa on käytetty useita rokotusaikatauluja, on tehty useissa Euroopan maissa ja Yhdysvalloissa, mukaan lukien kaksi satunnaistettua vertailukelpoisuutta osoittavaa (non-inferiority) tutkimusta (Saksa[006]; rokotukset 2, 3 ja 4 kuukauden iässä. Yhdysvallat [004]; rokotukset 2, 4 ja 6 kuukauden iässä.). Näissä kahdessa tutkimuksessa immuunivasteita verrattiin käyttämällä vertailukelpoisuutta osoittavia kriteereitä, ml. prosentuaalista lukumäärä potilaita, joilla seerumin serotyypispesifisten polysakkaridivasta-aineiden IgG-pitoisuus oli $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ yhden kuukauden kuluttua perusrokotussarjan jälkeen, IgG:n pitoisuuksien geometrisen keskiarvojen vertailu (GMC, ELISA-menetelmällä mitattuna) ja toiminnallisten vasta-ainetittereiden (OPA) vertailu Prevenar 13:a ja Prevenaria saaneiden potilaiden välillä. Prevenar 13:n kuuden uuden serotyypin osalta näitä arvoja verrattiin alimpaan vasteeseen, joka mitattiin Prevenaria saaneilla potilailla.

Tutkimuksen 006 immuunivasteiden vertailukelpoisuuden (non-inferiority) vertailu, joka perustuu niiden lasten osuuteen, joiden IgG polysakkaridi vasta-ainepitoisuudet olivat $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, on esitetty taulukossa 1. Tutkimuksessa 004 tulokset olivat samankaltaiset. Prevenar 13:n vertailukelpoisuus (alempi 95 %:n luottamusraja rokotteiden väliselle erolle oli > -10 %) osoitettiin kaikille seitsemälle yhteiselle serotyypille lukuun ottamatta serotyyppiä 6B (tutkimukset 006 ja 004) sekä 9V (tutkimus 004). Kaikki seitsemän rokotteille yhteistä serotyyppiä täyttivät ennalta määritellyt geometriset IgG ELISA pitoisuuksien vertailukelpoisuuskriteerit. Prevenar 13 sai aikaan Prevenarilla aikaansaatuja vasta-ainepitoisuuksien kanssa samanveroiset, vaikka hieman alemmat, vasta-ainepitoisuudet yhteisille serotyypeille. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tutkimuksessa 006 vertailukelpoisuus osoitettiin kuudelle uudelle serotyypille. Vertailukelpoisuus perustuu niiden lasten osuuteen, joiden vasta-ainepitoisuudet olivat $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ sekä geometristen IgG ELISA pitoisuuksien vertailuun. Tutkimuksessa 004 vertailukelpoisuus osoitettiin viidelle kuudesta uudesta serotyypistä serotyypin 3 ollessa poikkeus. Seerumin IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ pitoisuus serotyypille 3 mitattiin 98,2 %:lla rokotetuista (tutkimus 006) ja 63,5 %:lla rokotetuista (tutkimus 004).

Taulukko 1: $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ IgG vasta-ainepitoisuuden saavuttaneiden lasten prosenttiosuuksien vertailu kuukausi kolmen rokotusannoksen jälkeen – tutkimus 006			
Serotyypit	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valenttinen Prevenar % (N=277-279)	Ero (95 % CI)
Prevenarin (7-valenttinen) serotyypit			
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:n lisäserotyypit			
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)
* Tutkimuksessa 006 Prevenarin serotyyppi, jolle saatiin prosentuaalisesti harvimminkin vastetta (87.1 %), oli serotyyppi 6B			

Tutkimuksissa 004 ja 006 Prevenar 13:lla saatiin toiminnallisia vasta-aineita kaikille 13:lle serotyypille. Seitsemän yhteisen serotyypin osalta ei ryhmien välillä ollut eroa niiden rokotettujen osuuksissa, joiden vasta-aineiden OPA-titteri oli $\geq 1:8$. Kuukausi perussarjan rokotusten jälkeen $\geq 1:8$ OPA-titteri kaikille seitsemälle yhteiselle serotyypille mitattiin yli 96 %:lla (tutkimus 006) ja yli 90 %:lla (tutkimus 004) Prevenar 13:a saaneista.

$\geq 1:8$ OPA-titteri mitattiin kaikille kuudelle lisäserotyypille 91,4 %:lla (tutkimus 004) ja 100 %:lla (tutkimus 006) Prevenar 13:a saaneista kuukausi kolmen rokotusannoksen jälkeen. Toiminnallisten vasta-aineiden (OPA) tittereiden geometriset keskiarvot serotyypeille 1, 3 ja 5 olivat alemmat kuin muille serotyypeille. Havainnon kliinistä merkitystä tehoon ei tunneta.

Immuunivasteet lapsilla kahden annoksen perusrokotusohjelman jälkeen

Kahden annoksen immunogeenisuus pikkulapsilla on dokumentoitu neljässä tutkimuksessa. Niiden pikkulasten osuus, joilla pneumokokkikapselipolysakkaridin IgG-vasta-ainepitoisuus oli yhden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, vaihteli 79,6 % ja 98,5 %:n välillä 11:llä serotyypillä 13:sta. Pienempi osa pikkulapsista saavutti vasta-ainepitoisuuden kynnysarvon $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ serotyypille 6B (27,9 % - 57,3 %) ja 23F (55,8 % - 68,1 %) kaikissa tutkimuksissa, joissa rokotusaikataulu oli 2 ja 4 kuukautta, verrattuna tutkimuksiin, joissa rokotusaikataulu oli 3 ja 5 kuukautta (serotyyppi 6B 58,4 % ja serotyyppi 23F 68,6 %). Tehosteannoksen jälkeen kaikilla rokotteiden serotyypeillä, myös 6B ja 23F, saavutettiin immuunivaste, joka osoittaa kahden annoksen perussarjan riittäväksi ensiannosteluksi (priming). Isossa-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa Prevenarilla rokotetuilla ja Prevenar 13:lla rokotetuilla toiminnalliset vasta-ainevasteet (OPA) olivat verrannollisia keskenään kaikilla serotyypeillä, ml. 6B ja 23F, kahden annoksen perusrokotussarjan jälkeen kahden ja neljän kuukauden iässä sekä tehosteannoksen jälkeen 12 kuukauden iässä. Prevenar 13:a saaneista $\geq 1:8$ OPA-titteri mitattiin vähintään 87 %:lla perussarjan jälkeen ja vähintään 93 %:lla tehosteannoksen jälkeen. OPA-tittereiden geometriset keskiarvot serotyypeille 1, 3 ja 5 olivat matalammat kuin muilla serotyypeillä. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tehosteannosten vasteet lapsilla kahden ja kolmen annoksen perusrokotussarjan jälkeen

Kaikkien 13:n serotyypin vasta-ainepitoisuudet nousivat tehosteannoksen jälkeen verrattuna

pitoisuuksiin, jotka mitattiin ennen tehosteannosta. Tehosteannoksen jälkeiset vasta-ainepitoisuudet olivat 12 serotyypillä suuremmat kuin ne, jotka saavutettiin lasten peruserokotussarjalla, mikä osoittaa ensiannoksen riittävyyden (immunologisen muistin syntyminen). Serotyypin 3 kohdalla immuunivaste tehosteannoksen jälkeen ei ylittänyt peruserokotussarjan vastetta. Serotyyppi 3:n immunologisen muistin syntyminen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Vasta-ainevasteet tehosteannoksille olivat verrannolliset kahden tai kolmen annoksen peruserokotussarjan jälkeen kaikilla 13 serotyypillä.

7 kuukauden – 5-vuoden ikäisillä lapsilla ikään sopivat kiinniottorokotukset (ks kohta 4.2) saavat aikaan kullekin 13:lle serotyypille kapselipolysakkaridi-IgG vasta-ainevasteen, joka on vähintään verrannollinen pikkulapsilla kolmen annoksen peruserokotussarjalla aikaansaatuun vasteeseen.

Vasta-aineiden pysyvyyttä ja immunologista muistia arvioitiin tutkimuksessa, jossa terveille lapsille annettiin kerta-annos Prevenar 13 -rokotetta vähintään 2 vuotta sen jälkeen, kun heille oli annettu joko 4 annosta Prevenar-rokotetta, pikkulapsille annettava Prevenar-rokotteen kolmen annoksen rokotussarja ja sen jälkeen Prevenar 13 -rokote 1-vuotiaana tai 4 annosta Prevenar 13 -rokotetta.

Keskimäärin 3,4-vuotiailla lapsilla kerta-annos Prevenar 13 -rokotetta sai aikaan voimakkaan vasta-ainevasteen sekä Prevenarin että Prevenar 13:n sisältämille 7 yhteiselle että Prevenar 13 -rokotteen 6 lisäserotyypille riippumatta lasten aiemmin saamista Prevenar- tai Prevenar 13 -rokotteista.

7-valentinen Prevenar-rokote tuli markkinoille vuonna 2000. Tämän jälkeen pneumokokkisairauksien seurannasta kerätyt tiedot eivät ole osoittaneet, että Prevenarin lapsuusiässä aikaansaama immunitetti häviöisi ajan kuluessa.

Ennenaikaisesti syntyneet

2, 3, 4 ja 12 kuukauden iässä annetun Prevenar 13:n turvallisuus ja immunogeenisuus arvioitiin 100 keskosella (keskimääräinen arvioitu gestaatioikä 31 viikkoa; vaihteluväli 26–36 viikkoa), vertaamalla turvallisuuteen ja immunogeenisuuteen 100:lla täysiaikaisena syntyneellä lapsella (keskimääräinen arvioitu gestaatioikä 39 viikkoa; vaihteluväli 37–42 viikkoa).

Immunogeenisyyttä arvioitiin vertaamalla niiden lasten osuuksia ennenaikaisesti syntyneistä ja täysiaikaisina syntyneistä, jotka saavuttivat pneumokokkipolysakkaridia sitovien IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuden $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ kuukauden kuluttua peruserokotussarjan antamisesta. Samaa vertailua käytettiin WHO:n ohjeistuksen mukaan Prevenar 13:n ja Prevenarin immunogeenisuuden vertailuun.

Kuukauden kuluttua imeväisikäisten peruserokotussarjan jälkeen ennenaikaisesti syntyneiden ryhmässä yli 85 % saavutti $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$:n kynnyksarvon pneumokokkipolysakkaridia sitovien IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuudessa poikkeuksena vasta-aineet serotyypeille 5 (71,7 %), 6A (82,7 %), ja 6B (72,7 %). Näille kolmelle serotyypille vasteen saaneita oli ennenaikaisesti syntyneiden ryhmässä huomattavasti vähemmän kuin täysiaikaisena syntyneiden lasten ryhmässä. Noin kuukausi toisella ikävuodella annetun annoksen jälkeen > 97 % kunkin ryhmän lapsista saavutti vasta-ainepitoisuuden kynnyksarvon lukuun ottamatta serotyyppiä 3 (71 % ennenaikaisesti syntyneiden kohdalla ja 79 % täysiaikaisina syntyneiden lasten kohdalla). Ei tiedetä syntykö ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla immunologinen muisti kaikille serotyypeille. Serotyyppispesifisten IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuksien geometriset keskiarvot (GMC) olivat yleensä pienemmät ennenaikaisesti syntyneillä kuin täysiaikaisina syntyneillä lapsilla.

Peruserokotussarjan jälkeen OPA-tittereiden geometriset keskiarvot (GMT) olivat samankaltaisia ennenaikaisesti syntyneillä ja täysiaikaisilla lapsilla lukuun ottamatta serotyyppiä 5, jonka titterit olivat alhaisemmat ennenaikaisesti syntyneillä. Neljän serotyypin (4, 14, 18C ja 19F) OPA GMT:t olivat toisella ikävuodella saadun tehosteannoksen jälkeen samankaltaiset tai alemmat kuin peruserokotussarjan jälkeen. Samaan aikaan ennenaikaisesti syntyneillä oli kuudelle kolmestatoista serotyypistä (1, 3, 5, 7F, 9V ja 19A) tilastollisesti merkitsevästi korkeammat OPA GMT:t verrattuna

täysiaikaisten lasten OPA GMT:hin kymmenelle kolmestatoista serotyypistä (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ja 23A).

Lapset (1–5-vuotiaat), jotka ovat saaneet täyden rokotussarjan Prevenar-rokotteella(7-valenttinen)

Sen jälkeen kun (1–5-vuotiaille) lapsille, joiden katsotaan saaneen täyden rokotussarjan 7-valenttisella Prevenar-rokotteella (joko kahden tai kolmen rokotteen perussarja ja tehosteannos), annettiin kerta-annos Prevenar 13 -rokotetta, niiden lasten osuus, joiden saavuttama seerumin IgG-pitoisuus oli $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$ ja OPA-titteri $\geq 1:8$, oli vähintään 90 %. Rokotteen kuudesta lisäserotyypistä kolmen kohdalla (serotyypit 1, 5 ja 6A) IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuksien geometriset keskiarvot (GMC) ja toiminnallisten vasta-aineiden tittereiden geometriset keskiarvot (OPA GMT) olivat pienemmät kuin lapsilla, joille oli aiemmin annettu vähintään yksi Prevenar 13 -rokoteannos. Näiden pienempien GMC- ja GMT-arvojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Aiemmin rokottamattomat lapset (12–23 kk)

Rokottamattomilla 12–23 kuukauden ikäisillä lapsilla tehdyt tutkimukset 7-valenttisella Prevenarilla osoittivat, että 2 annoksella saatiin seerumin IgG-pitoisuudet serotyypeille 6B ja 23F vastaamaan pikkulasten kolmen annoksen rokotesarjan aikaansaamia pitoisuuksia.

5–17-vuotiaat lapset ja nuoret

Prevenar 13 annettiin avoimessa tutkimuksessa 592 terveelle lapselle ja nuorelle (astmaa sairastavat 17,4 % mukaan lukien), jotka olivat saattaneet altistua pneumokokki-infektioille. Tutkimuksessa immuunivaste kehittyi kaikille 13 serotyypille. Prevenar 13 annettiin kerta-annoksena 5–10-vuotiaille, jotka oli aiemmin rokotettu vähintään yhdellä Prevenar-annoksella. Prevenar 13:a annettiin yksi annos myös niille 10–17-vuotiaille, joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella.

Sekä 5–10-vuotiaiden lasten että 10–17-vuotiaiden nuorten seerumin IgG vasta-ainevaste Prevenar 13:lle oli vertailukelpoinen (non-inferior) Prevenar 7:lla saadun immuunivasteen kanssa molemmissa rokotteissa olevien 7 serotyypin osalta. Prevenar 13:ssa olevien 6 lisäserotyypin aikaansaama vaste sekä 5–10-vuotiailla lapsilla että 10–17-vuotiailla nuorilla oli vertailukelpoinen immuunivasteen kanssa, joka saatiin neljännen annoksen jälkeen pikkulapsilla, jotka rokotettiin 2, 4, 6 ja 12-15 kuukauden ikäisinä.

Kuukauden kuluttua rokotuksesta 10–17-vuoden ikäisillä nuorilla OPA GMT:t olivat vertailukelpoiset 5–10-vuoden ikäisten lasten vastaavan ajankohdan OPA GMT:n kanssa kahdelletoista rokotteen sisältämästä kolmestatoista serotyypistä. Serotyypille 3 OPA GMT:t eivät olleet vertailukelpoiset.

Immuunivaste ihon alle annostelun jälkeen

Prevenar 13:n annostelua ihon alle arvioitiin ei-vertailevassa tutkimuksessa, jossa 185 tervettä japanilaista imeväistä ja lasta saivat neljä annosta 2, 4, 6 ja 12-15 kuukauden iässä. Tutkimus osoitti, että siedettävyys ja immunogeenisuus olivat yleisesti verrattavissa sellaisissa tutkimuksissa saatuihin tuloksiin, joissa antotapana oli annostelu lihakseen.

Prevenar 13:n vaikuttavuus

Invasiivinen pneumokokkitauti

Public Health Englandin julkaisema aineisto osoitti, että neljä vuotta sen jälkeen kun Prevenar otettiin käyttöön imeväisillä kahden annoksen perussarjana ja toisen elinvuoden aikana annettavana tehosteannoksena, Englannissa ja Walesissa rokotteen sisältämien 7 serotyypin aiheuttamien tautien ilmaantuvuus laski 98 % (95 %:n luottamusväli 95; 99) rokotuskattavuuden ollessa 94 %. Myöhemmin, neljä vuotta sen jälkeen kun rokotteeksi oli vaihdettu Prevenar 13, Prevenarin sisältämien 7 serotyypin aiheuttamien invasiivisten pneumokokkitautien (IPD) ilmaantuvuus laski edelleen 76–91 %; 76 % alle 2-vuotiailla lapsilla ja 91 % 5–14-vuotiailla lapsilla. Serotyypikohtainen

lasku kunkin Prevenar 13:n sisältämän 5 lisäserotyypin osalta (serotyypin 5 aiheuttamia IPD-tapauksia ei havaittu) on esitetty ikäryhmittäin taulukossa 2. Lasku vaihteli 68 %:sta (serotyypillä 3) 100 %:iin (serotyypillä 6A) alle 5-vuotiailla lapsilla. Ilmaantuvuuden havaittiin laskeneen merkittävästi myös vanhemmissa ikäryhmissä, joissa ei ollut rokotettu Prevenar 13:lla (epäsuora vaikutus).

Taulukko 2: Invasiivisten pneumokokkitautien (IPD) serotyyppikohtaiset tapausmäärät ikäryhmittäin ja ilmaantuvuuden lasku vuosina 2013/14 verrattuna vuosiin 2008/09-2009/10 (2008/10) Englannissa ja Walesissa									
	ikä < 5 vuotta			ikä 5–64 vuotta			ikä ≥ 65 vuotta		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Ilmaantuvuuden lasku % (95 %:n CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Ilmaantuvuuden lasku % (95 %:n CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Ilmaantuvuuden lasku % (95 %:n CI*)
Prevenar 13:n kattamat lisäserotyypit									
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 %)**
[§] Korjattu seuraavien tekijöiden mukaan: serotyyppitettyjen näytteiden osuus, puuttuva ikä, vuosien 2009/10 kanssa verrattu nimittäjä ja invasiivisten pneumokokkisairauksien kokonaisilmaantuvuuden trendi vuosiin 2009/10 asti (jonka jälkeen trendikorjausta ei käytetty). [*] 95 %:n luottamusväli, joka on laajennettu Poissonin jakaumasta perustuen ylihajontaan 2,1, joka on todettu vuosien 2000–06 Prevenarin käyttöönottoa edeltävien kaikkien IPD-tietojen mallinnuksesta. ^{**} p < 0,005 kattaa 6A:n, jolle p = 0,002									

Välikorvatulehdus

Julkaistussa tutkimuksessa, joka suoritettiin Israelissa rokote annettiin kahden annoksen perussarjana ja tehosteannoksena toisen elinvuoden aikana. Prevenar 13 :n teho dokumentoitiin

populaatiopohjaisella aktiivisella seurantajärjestelmällä. Seurannassa viljeltiin israelilaisten välikorvatulehdusta sairastavien alle 2-vuotiaiden lasten tärykalvopistolla otettu välikorvaneste.

Prevenarin ja myöhemmin Prevenar 13:n käyttöönoton jälkeen välikorvatulehduksen ilmaantuvuus laski 2,1 tapauksesta 0,1 tapaukseen 1000 lasta kohti (95 %) Prevenarin sisältämien serotyyppien ja serotyypin 6A osalta ja 0,9 tapauksesta 0,1 tapaukseen 1000 lasta kohti (89 %) Prevenar 13:n sisältämien lisäserotyyppien 1, 3, 5, 7F ja 19A osalta. Pneumokokkien vuosittainen ilmaantuvuus välikorvatulehduksessa laski 9,6 tapauksesta 2,1 tapaukseen 1000 lasta kohti (78 %) heinäkuun 2004 (ennen Prevenarin käyttöönottoa) ja heinäkuun 2013 (Prevenar 13:n käyttöönoton jälkeen) välisenä aikana.

Keuhkokuume

Ranskassa tehdyssä havainnoivassa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin ajanjaksoja ennen vaihtoa Prevenarista Prevenar 13:een ja sen jälkeen, kaikkien kotisyntyisten keuhkokuumeetapausten (CAP) määrä laski ensiapupoliklinikoilla 16 % (2060 tapauksesta 1725 tapaukseen) 1 kuukauden–15 vuoden ikäisillä lapsilla. Lasku oli 53 % (167 tapauksesta 79 tapaukseen) ($p < 0,001$) CAP-tapauksissa, joihin liittyi pleuraeffuusio, ja 63 % (64 tapauksesta 24 tapaukseen) ($p < 0,001$) mikrobiologisesti vahvistetuissa pneumokokki-CAP-tapauksissa. Toisena vuonna Prevenar 13:n käyttöönoton jälkeen Prevenar 13 -rokotteen sisältämien 6 lisäserotyypin aiheuttamien CAP-tapausten kokonaismäärä laski 74 % (27:stä 7:ään isolaattiin).

Lasku kaikkien keuhkokuumeetapausten määrässä näkyi selvimmin nuoremmista rokotetuissa ikäryhmissä. Alle 2-vuotiaiden ikäryhmässä tapausten määrä laski 31,8 % (757 tapauksesta 516 tapaukseen) ja 2-5-vuotiaiden ikäryhmässä tapausten määrä laski 16,6 % (833 tapauksesta 695 tapaukseen). Vanhemmissa, pääosin rokottamattomissa, ikäryhmissä (yli 5-vuotiaat) ilmaantuvuus ei muuttunut tutkimuksen aikana.

Etelä-Israelissa dokumentoitiin jatkuvalla seurantajärjestelmällä (2004–2013) Prevenarin ja myöhemmin Prevenar 13:n vaikutus alle 5-vuotiaiden lasten CAP-tapauksiin, kun rokote annettiin kahden annoksen perussarjana ja tehosteannoksena toisen elinvuoden aikana. Alveolaarisesta CAP:stä johtuvien poliklinikkakäyntien määrä laski 68 % (95 %:n luottamusväli 73; 61) ja sairaalahoitokertojen määrä laski 32 % (95 %:n luottamusväli 39; 22) Prevenar 13:n käyttöönoton jälkeen verrattuna Prevenarin käyttöönottoa edeltävään ajanjaksoon.

Vaikutus nenänielukantajuuteen

Ranskassa toteutetussa seurantatutkimuksessa, johon osallistui äkilliseen välikorvatulehdukseen sairastuneita lapsia, arvioitiin nenänielukantajuuden muutoksia pneumokokkiserotyypeissä 7-valenttisen Prevenar-rokotteen ja myöhemmin Prevenar 13 -rokotteen antamisen jälkeen. Prevenar 13 vähensi merkittävästi nenänielukantajuutta kuuden lisäserotyypin osalta yhteensä (ja serotyypin 6C osalta) sekä yksittäisten serotyyppien 6C, 7F, 19A osalta Prevenar-rokotteeseen verrattuna. Kantajuuden vähenemistä nähtiin myös serotyyppi 3:n osalta (2,5 % tapauksia vs. 1,1 %, $p=0,1$). Serotyyppien 1 ja 5 osalta ei esiintynyt kantajuutta.

Pneumokokkikonjuugaattirokotteiden vaikutusta nenänielukantajuuteen tutkittiin Israelissa toteutetussa satunnaistetussa, kaksoisokkoutetussa tutkimuksessa, jossa pikkulapset saivat joko Prevenar 13 -rokotteen tai 7-valenttisen Prevenar-rokotteen 2, 4, 6 ja 12 kuukauden iässä. Prevenar 13 vähensi merkittävästi uusia nenänielukantajuuksia kuuden lisäserotyypin osalta yhteensä (ja serotyypin 6C osalta) sekä yksittäisten serotyyppien 1, 6A, 6C, 7F, 19A osalta Prevenar-rokotteeseen verrattuna. Kantajuuden vähenemistä ei havaittu serotyyppi 3:n osalta. Serotyypin 5:n osalta kantajuuden vaikutusta ei voinut arvioida kantajuuden harvinaisuuden takia. Seitsemästä yhteisestä serotyyppistä kuuden serotyypin kohdalla todettu nenänielukantajuus oli samankaltainen molemmissa rokoterhyhmissä, serotyyppi 19F:lle esiintyi merkittävä kantajuuden väheneminen. Tässä tutkimuksessa osoitettiin useille antibiooteille ei-herkkien *S. pneumoniae* -serotyyppien 19A, 19F ja 6A kantajuuden väheneminen. Kantajuuden väheneminen vaihteli 34 %:sta 62 %:iin serotyyppistä ja antibiootista riippuen.

Prevenarin (7-valenttisen rokotteen) suojateho lapsilla

7-valenttisen Prevenarin tehoa on arvioitu kahdessa suuressa tutkimuksessa - Northern California Kaiser Permanente (NCKP) -tutkimuksessa ja suomalaisessa välikorvatulehdustutkimuksessa (FinOM). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, aktiivikontrolloituja tutkimuksia, joissa pikkulapset satunnaistettiin saamaan joko Prevenaria tai vertailurokotetta (NCKP, meningokokki-seroryhmä C CRM-konjugaatti [MnCC] -rokote; FinOM, hepatiitti B -rokote) neljän annoksen sarjana 2, 4, 6 ja 12-15 kuukauden iässä. Näissä tutkimuksissa saadut tehoa (invasiivisessa pneumokokkisairaudessa, keuhkokuumeessa ja akuutissa välikorvatulehduksessa) koskevat tulokset on esitetty alla (taulukko 3).

Taulukko 3: Yhteenveto 7-valenttisen Prevenar –rokotteen tehosta¹			
	N	teho²	95 % CI
NCKP: rokoteserotyypin aiheuttama invasiivinen tauti ³	30,258	97 %	85; 100
NCKP: Kliininen keuhkokuume, jossa epänormaali röntgenlöydös	23,746	35 %	4; 56
NCKP: Äkillinen välikorvatulehdus (AOM) ⁴	23,746		
Kaikki tapaukset		7 %	4; 10
Toistuva välikorvatulehdus (3 tapausta 6 kuukaudessa tai 4 tapausta vuoden aikana)		9 %	3; 15
Toistuva välikorvatulehdus (5 tapausta 6 kuukaudessa tai 6 tapausta vuoden aikana)		23 %	7; 36
Ilmastointiputkien laitto (tympanostomia)		20 %	2; 35
FinOM: äkillinen välikorvatulehdus	1,662		
Kaikki tapaukset		6 %	-4; 16
Kaikki pneumokokin aiheuttamat välikorvatulehdukset		34 %	21; 45
Rokoteserotyypin aiheuttamat välikorvatulehdukset		57 %	44; 67

¹Per protocol
²Rokotteen teho
³Lokakuusta 1995 huhtikuun 20. päivään 1999 ⁴Lokakuusta 1995 huhtikuun 30. päivään 1998

7-valenttisen Prevenarin vaikuttavuus

7-valenttisen Prevenarin vaikuttavuutta (sekä suora että epäsuora vaikutus) pneumokokkisairautta vastaan on arvioitu lapsilla kolmen annoksen ja kahden annoksen perussarjalla, joista kumpaankin kuului tehosteannos (taulukko 4). Prevenar-rokotteen laaja käyttö on pienentänyt invasiivisten pneumokokkisairauksien esiintyvyyttä huomattavasti.

Seulontamenetelmän avulla todettiin, että Isossa-Britanniassa serotyyppikohtaiset vaikuttavuutta koskevat arviot alle 1-vuotiailla kahta annosta käytettäessä olivat serotyypillä 6B 66 % (-29, 91 %) ja serotyypillä 23F 100 % (25, 100 %).

Taulukko 4. Yhteenvedo 7-valenttisen Prevenar –rokotteen vaikuttavuudesta invasiivisissa pneumokokkisairauksissa			
Maa (Käyttöönottovuosi)	Rokotusaikataulu	Sairauden vähentyminen, %	95 % CI
Iso-Britannia (Englanti ja Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 kk	<u>Rokoteserotyyppien aiheuttama:</u> Kaksi annosta alle yksivuotiaana: 85 %	49; 95 %
Yhdysvallat (2000)	2, 4, 6, + 12 - 15 kk		
Lapset < 5 ²		Rokoteserotyyppien aiheuttama: 98 % Kaikkien serotyyppien aiheuttama: 77 %	97; 99 % 73; 79 %
Aikuiset ≥ 65 ³		Rokoteserotyyppien aiheuttama: 76 % Kaikkien serotyyppien aiheuttama: 38 %	NA NA
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 kk	Kaikkien serotyyppien aiheuttama: 73 % <u>Rokoteserotyyppien aiheuttama:</u> 2 annoksen perussarja: 99 % Täyden sarjan saaneet: 100 %	NA 92; 100 % 82; 100 %
¹ Lapset < 2 vuotta. Rokotteen teho laskettu kesäkuussa 2008 (Broome-metodi). ² Vuoden 2005 tiedot. ³ Vuoden 2004 tiedot. ⁴ Lapset < 5 vuotta. Tammikuusta 2005 joulukuuhun 2007. Täyttä vaikuttavuutta rutiinisti käytetyille 2+1 rokotusaikataululle ei vielä käytettävissä.			

Akuutti välikorvatulehdus

Prevenarin vaikuttavuutta 3+1 aikataululla annettuna on myös seurattu äkillistä välikorvatulehdusta ja keuhkokuumetta vastaan kansallisessa rokotusohjelmassa sen markkinoille tulosta lähtien. Suuren yhdysvaltalaisen vakuutustietokannan retrospektiivisen arvioinnin mukaan akuutin välikorvatulehduksen takia tehdyt lääkärikäynnit vähenivät 42,7 %:lla (95 % CI, 42,2-43,1 %) ja lääkemääräykset 41,9 %:lla alle 2-vuotiailla lapsilla, kun tilannetta verrattiin ennen myyntilupaa vallinneeseen lähtötilanteeseen (2004 vs. 1997–1999). Samantapaisen analyysin mukaan keuhkokuumeiden sairaalahoitajaksot vähenivät 52,4 % ja poliklinikkakäynnit 41,1 %. Niissä tapauksissa, joissa syyksi erityisesti identifioitiin pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, sairaalahoitajaksot todettiin vähentyneen 57,6 % ja poliklinikkakäyntien 46,9 % alle 2-vuoden ikäisillä lapsilla verrattaessa ennen myyntilupaa vallinneeseen lähtötilanteeseen (2004 vs. 1997–1999). Vaikka suora syy-seuraus -suhdetta ei voi päätellä tämän tyyppisten havainnointianalyysien perusteella, osoittavat nämä löydökset Prevenarilla olevan merkittävä vaikutus limakalvosairauksien (akuutti välikorvatulehdus ja keuhkokuume) aiheuttaman tautitaakan vähenemiseen kohdeväestössä.

Tehotutkimus 65 vuotta täyttäneillä aikuisilla

Tehoa rokoteserotyyppien (VT) aiheuttamaan kotisyntyiseen pneumokokkikeuhkokuumeeseen ja invasiiviseen pneumokokkitautiin (IPD) arvioitiin Alankomaissa suuressa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumenkontrolloidussa tutkimuksessa (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA). Tutkimuksessa 84 496 vähintään 65-vuotiasta tutkittavaa sai kerta-annoksen joko Prevenar 13 -rokotetta tai lumevalmistetta satunnaistettuna 1:1.

CAPiTA-tutkimukseen osallistui 65 vuotta täyttäneitä vapaaehtoisia, joiden elinolot ja terveystilanne saattoivat poiketa niistä henkilöistä, jotka hakeutuvat rokotettaviksi.

Ensimmäiset sairaalahoitoon otetut tutkittavat, joiden keuhkokuume varmennettiin röntgenkuvauksella, edustivat 2 %:a (=1 814) tästä tutkimuspopulaatiosta. Pneumokokin aiheuttama kotisyntyinen keuhkokuume (CAP) varmistettiin 329 tapauksessa ja rokoteserotyyppin pneumokokin aiheuttama kotisyntyinen keuhkokuume 182 tapauksessa tutkimussuunnitelman mukaisissa ja modifioidun hoitoaikkeen (modified intent to treat, mITT) väestoryhmissä.

Teho osoitettiin ensisijaisen päätetapahtuman ja toissijaisten päätetapahtumien osalta tutkimussuunnitelman mukaisessa väestöryhmässä (per protocol -ryhmä) (taulukko 5).

Taulukko 5: Rokotteen teho (VE) CAPiTA-tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa ja toissijaisissa päätetapahtumissa (per protocol -ryhmä)					
Tehon päätetapahtuma	Tapaukset			Rokotteen teho (%) (95,2 %:n luottamusväli)	p-arvo
	Yhteensä	Prevenar 13 -ryhmä	Lumevalmisteryhmä		
<i>Ensisijainen päätetapahtuma</i>					
Vahvistettu VT:n aiheuttaman kotisyntyisen pneumokokkikeuhkokuumeen ensimmäinen episodi	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Toissijaiset päätetapahtumat</i>					
Vahvistettu rokoteserotyyppin aiheuttaman NB/NI¹-pneumokokki CAP:n ensimmäinen episodi	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
VT-IPD:n² ensimmäinen episodi	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – ei-baktereeminen/ei-invasiivinen					
² VT-IPD – rokoteserotyyppien aiheuttama invasiivinen pneumokokkitauti					

Suojaava teho ensimmäistä rokoteserotyyppin aiheuttamaa kotisyntyistä pneumokokkikeuhkokuume-episodia, ensimmäistä rokoteserotyyppin aiheuttamaa NB/NI-pneumokokki-CAP-episodia ja ensimmäistä rokoteserotyyppin aiheuttamaa invasiivisen pneumokokkitaudin episodia vastaan kesti koko nelivuotisen tutkimuksen ajan.

Tutkimusta ei ollut suunniteltu osoittamaan tehoa alaryhmissä, eikä 85 vuotta täyttäneiden määrä ollut riittävä osoittamaan tehoa tässä ikäryhmässä.

Post-hoc-analyysillä arvioitiin seuraavia kansanterveydellisiä vaikutuksia kliinisen CAP:n (CAPiTA-tutkimuksessa käytetyn määritelmän mukaan ja kliinisten löydösten perusteella riippumatta radiologisesta infiltraatista tai etiologian vahvistuksesta) suhteen: rokotteen teho (VE, vaccine efficacy), ilmaantuvuustiheyden väheneminen (IRR, incidence rate reduction) ja rokotettavien henkilöiden määrä yhden tautitapauksen estämiseksi (NNV-luku, number needed to vaccinate) (taulukko 6).

IRR, jota nimitetään myös rokotteella estettävien tautien ilmaantuvuudeksi, on rokotteella estettävien tautien tapausmäärä 100 000:ta henkilövuotta kohti havaintojaksolla.

Taulukossa 6 NNV-luku kertoo, montako henkilöä pitää rokottaa yhden kliinisen CAP-tapauksen estämiseksi.

Taulukko 6: Rokotteen teho (VE) kliinisen CAP:n estossa*							
	Episodit		Rokotteen teho ¹ % (95 %:n luottamusväli) (yksisuuntainen p-arvo)	Ilmaantuvuus 100 000:ta henkilövuotta kohti havaintojaksolla (person-years of observation, PYO)		Ilmaantu- vuustihey- den vähene- nen ² (95 %:n luottamus- väli)	Rokotet- tavien henkilöi- den määrä yhden tautita- pauksen estämisek- si ³
	Prevenar 13	Lumeval- miste		Prevenar 13	Lume- valmiste		
Kaikkia episode- ja koskeva analyysi	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Ensim- mäistä episodia koskeva analyysi	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Potilaat, joilla oli vähintään 2 seuraavista: yskä; märkäinen yskös, lämpötila > 38 °C tai < 36,1 °C; keuhkokuume (kuuntelulöydökset); leukosytoosi; C-reaktiivisen proteiinin arvo > 3-kertainen verrattuna normaalin vaihteluvälin ylärajaan; hypoksemia, jossa happiosapaine < 60 mmHg sisäilmaa hengitettäessä.

¹ VE laskettiin satunnaisvaikutuksia sisältävällä Poissonin regressiomallilla.

² 100 000:ta henkilövuotta kohti havaintojaksolla. IRR lasketaan ilmaantuvuutena lumevalmisteryhmässä miinus ilmaantuvuus rokoteriäryhmässä, ja se oli matemaattisesti yhtä kuin VE × ilmaantuvuus lumevalmisteryhmässä.

³ Perustuu 5-vuotiseen suojan keston. NNV ei ole esiintyvyytluku vaan kertoo sen sijaan niiden tautitapausten lukumäärän, jotka on estetty tietyllä määrällä rokotettuja henkilöitä. NNV-luku huomioi myös tutkimuksen pituuden tai suojan keston, ja se lasketaan jakamalla 1 IRR:n ja suojan keston (tai tutkimuksen pituuden) tulolla (= 1/(IRR × kesto)).

Immunogeenisuustutkimukset 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla ja iäkkäillä

Aikuisten osalta suojaan liittyvää serotyypispesifisen pneumokokkipolysakkaridin IgG:tä sitovan vasta-aineen pitoisuuden kynnysarvoa ei ole määritelty. Kaikissa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa käytettiin serotyypispesifistä opsonofagosytoosimääritystä (OPA) arvioimaan rokotteen mahdollista tehoa invasiivisista pneumokokkitautia ja keuhkokuumetta vastaan. Kunkin rokotuksen jälkeen laskettiin 1 kuukauden kuluttua kustakin rokotuksesta mitattujen OPA-tittereiden geometriset keskiarvot (GMT). OPA-titterit ilmaistaan suurimman sellaisen seerumilaimennoksen käänteislukuna, joka vähentää pneumokokkien selviytymistä vähintään 50 %

Keskeiset Prevenar 13 -tutkimukset suunniteltiin osoittamaan, että 13 serotyypin toiminnalliset OPA vasta-ainevasteet olivat vertailukelpoiset yhden kuukauden kuluttua rokotamisesta ja joidenkin serotyyppien osalta paremmat kuin rekisteröidyn 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen kanssa yhteisillä 12 serotyypillä [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. Vain Prevenar 13:n sisältämälle serotyyppi 6A:lle vaste osoitettiin spesifisen OPA-titterin nousulla 4-kertaiseksi rokotteen antoa edeltävään arvoon nähden.

Euroopassa ja Yhdysvalloissa on toteutettu viisi kliinistä tutkimusta, joissa arvioitiin Prevenar 13:n immunogeenisyyttä eri ikäryhmissä 18–95-vuotiailla. Prevenar 13:lla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista on tällä hetkellä saatavilla immunogeenisyystietoa 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, mukaan lukien 65 vuotta täyttäneet, aiemmin yhden tai useamman annoksen 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta 5 vuotta ennen tutkimusta saaneet aikuiset. Kuhunkin tutkimukseen osallistui sekä terveitä tutkittavia että sellaisia immunokompetentteja aikuisia, joiden hyvässä hoitotasapainossa olevan perussairauden tiedetään altistavan pneumokokki-infektioille (krooninen sydän- ja verisuonitauti, krooninen keuhkosairaus mukaan lukien astma, munuaissairaudet, diabetes ja krooninen maksasairaus mukaan lukien alkoholimaksatauti) ja aikuisia, joilla on muita riskitekijöitä, kuten tupakointi ja alkoholin liikakäyttö.

Prevenar 13:n immunogeenisuus ja turvallisuus on osoitettu 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, mukaan lukien henkilöitä, jotka on aiemmin rokotettu pneumokokkipolysakkaridirokotteella.

Aiemmin 23-valenttisellä polysakkaridirokotteella rokottamattomat aikuiset

Vertailevassa head-to-head -tutkimuksessa, johon osallistui 60–64-vuotiaita aikuisia, tutkittavat saivat kerta-annoksen joko Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta. Samassa tutkimuksessa toinen ryhmä, joka koostui 50–59-vuotiaista, ja toinen ryhmä, joka koostui 18–49-vuotiaista, sai kerta-annoksen Prevenar 13:a.

Taulukossa 7 verrataan opsonofagosyyttisen aktiivisuuden geometrisia keskiarvoja (OPA GMT) yhden kuukauden kuluttua rokotteen annosta 60–64-vuotiailla, jotka saivat joko kerta-annoksen Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta ja 50–59-vuotiailla, jotka saivat kerta-annoksen Prevenar 13:a.

Taulukko 7: Geometriset keskiarvot (OPA GMT) 60–64-vuotiailla, jotka saivat Prevenar 13- tai pneumokokkipolysakkaridirokotteen (PPSV23) ja 50–59-vuotiailla, jotka saivat Prevenar 13:a^{a,b,c}							
	Prevenar 13 50–59- vuotiaat n = 350–384	Prevenar 13 60–64- vuotiaat n = 359–404	PPSV23 60–64- vuotiaat n = 367–402	Prevenar 13 50–59-vuotiaat verrattuna 60–64- vuotiaisiin		Prevenar 13 verrattuna PPSV23, 60–64-vuotiaat	
Serotyyppe	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2 833	2 062	1 295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A [†]	4 328	2 593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3 212	1 984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1 520	1 120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1 726	1 164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1 939	1 726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

^a Vertailukelpoisuus määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 0,5.

^b Tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 1.

^c Serotyyppe 6A:n[†] osalta, joka sisältyy vain Prevenar 13:een, tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA titterin geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 2.

Iältään 60–64-vuotiaiden aikuisten Prevenar 13:n tuottamat OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset (non-inferior) 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen tuottamien OPA GMT -arvojen kanssa molemmille rokotteille yhteisten 12 serotyypin osalta. Yhdeksän serotyypin suhteen OPA-tittereiden osoitettiin olevan tilastollisesti merkitsevästi suurempia Prevenar 13 -rokotteen saaneilla.

Iältään 50–59-vuotiaiden aikuisten kohdalla Prevenar 13:n tuottamat kaikkien 13 serotyypin OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset iältään 60–64-vuotiaiden Prevenar 13 -vasteiden kanssa. Yhdeksän serotyypin osalta immuunivasteet olivat yhteydessä ikään ja 50–59-vuotiaiden ryhmässä vasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremman kuin 60–64-vuotiailla.

Kaikkien kerta-annoksen Prevenar 13 -rokotetta saaneiden 50 vuotta täyttäneiden OPA-titterit serotyypille 6A olivat merkittävästi suuremman kuin vähintään 60-vuotiailla, jotka saivat kerta-annoksen 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

Vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta OPA-titterit olivat laskeneet verrattuna yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta mitattuihin arvoihin, mutta kaikille serotyypeille mitatut OPA-titterit säilyivät korkeampina kuin lähtöarvot:

	OPA GMT -arvot lähtötilanteessa	OPA GMT -arvot 1 vuoden kuluttua Prevenar 13:n annosta
Aiemmin PPSV23:lla rokottamattomat 50–59-vuotiaat aikuiset	5–45	20–1 234
Aiemmin PPSV23:lla rokottamattomat 60–64-vuotiaat aikuiset	5–37	19–733

Taulukossa 8 esitetään 18–49-vuotiaiden OPA GMT -arvot kuukauden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta verrattuna 60–64-vuotiaisiin.

Taulukko 8: OPA GMT -arvot 18–49-vuotiailla ja 60–64-vuotiailla Prevenar 13^{a,b} -rokotetuilla aikuisilla				
	18–49-vuotiaat N = 836–866	60–64-vuotiaat N = 359–404	18–49-vuotiaat verrattuna 60–64-vuotiaisiin	
Serotyyppi	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 Vertailukelpoisuus määriteltiin siten, että geometrinen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 0,5.

^b Tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että geometrinen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 1.

^c Suhteen luottamusvälit (CI:t) ovat takaisinmuunnoksia luottamusvälistä, joka perustuu Studentin t-jakaumaan mittojen logaritmisesta keskimääräisestä erosta.

18–49-vuotiailla aikuisilla Prevenar 13:n OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset kaikkien 13 serotyypin osalta verrattuna 60–64-vuotiaiden aikuisten Prevenar 13 -vasteisiin.

OPA-titterit olivat laskeneet vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta verrattuna yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta mitattuihin arvoihin, mutta kaikille serotyypeille mitatut OPA-titterit säilyivät korkeampina kuin lähtöarvot.

	OPA GMT -arvot lähtötilanteessa	OPA GMT -arvot vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta
Aiemmin 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella rokottamattomat 18–49-vuotiaat aikuiset	5–186	23–2 948

Aiemmin 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella rokotetut aikuiset

Prevenar 13:lle ja 23-valenttiselle pneumokokkipolysakkaridirokotteelle aikaansaatuja immuunivasteita verrattiin head-to-head -tutkimuksessa, johon osallistui 70 vuotta täyttäneitä aikuisia, jotka olivat saaneet kerta-annoksen pneumokokkipolysakkaridirokotetta vähintään 5 vuotta ennen tutkimusrokotetta.

Taulukossa 9 verrataan OPA GMT -arvoja 1 kuukauden kuluttua annosta aiemmin pneumokokkipolysakkaridirokotteen saaneilla 70 vuotta täyttäneillä aikuisilla, jotka saivat kerta-annoksen joko Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

Taulukko 9 – Geometriset keskiarvot (OPA GMT) aiemmin pneumokokkipolysakkaridirokotteen saaneilla vähintään 70-vuotiailla aikuisilla, jotka saivat joko Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 n = 400–426	PPSV23 n = 395–445	Prevenar OPA GMT verrattuna PPSV23:hen	
Serotyyppe	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1 261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

^a Vertailukelpoisuus määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 0,5.

^b Tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 1.

^c Serotyyppi 6A:n[†] osalta, joka sisältyy vain Prevenar 13:een, tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 2.

Aikuisilla, jotka olivat saaneet pneumokokkipolysakkaridirokotteen vähintään 5 vuotta ennen kliinistä tutkimusta, Prevenar 13:n OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen vasteiden kanssa yhteisten 12 serotyypin osalta. Lisäksi tässä tutkimuksessa OPA GMT -arvot olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat 10:llä kaikkiaan 12 yhteisestä serotyypistä. Immuunivasteet serotyypille 6A olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia Prevenar 13 -rokotteen jälkeen verrattuna 23-valenttiseen pneumokokkipolysakkaridirokotteeseen.

70-vuotiaiden ja sitä vanhempien vähintään 5 vuotta ennen tutkimuksessa aloittamista 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella rokotettujen tutkittavien OPA-titterit olivat laskeneet vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta verrattuna yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta mitattuihin arvoihin, mutta kaikille serotyypeille mitatut OPA-titterit säilyivät korkeampina kuin lähtöarvot:

	OPA GMT -arvot lähtötilanteessa	OPA GMT -arvot 1 vuoden kuluttua Prevenar 13:n annosta
Vähintään 5 vuotta aiemmin PPSV23:lla rokotetut \geq 70- vuotiaat aikuiset	9–122	18–381

Erityisryhmien immuunivasteet

Seuraavassa kuvatuista sairauksista kärsivillä henkilöillä on suurentunut riski sairastua pneumokokkitautiin. Prevenar 13:n tuottamien vasta-ainevasteiden kliinistä merkitystä näissä erityisryhmissä ei tunneta.

Sirppisoluanemia

Ranskassa, Italiassa, Iso-Britanniassa, Amerikassa, Libanonissa, Egyptissä ja Saudi-Arabiassa tehdyssä avoimessa yksihaaraisessa tutkimuksessa, annettiin 2 annosta Prevenar 13:a 6 kuukauden välein 158:lle iältään 6–18-vuotiaalle sirppisoluanemiaa sairastavalle lapselle ja nuorelle, jotka oli rokotettu aiemmin yhdellä tai useammalla annoksella 23-valentista pneumokokkipolysakkaridirokotetta ainakin 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Ensimmäisen rokotuksen jälkeen Prevenar 13 sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG GMC- että OPA GMT vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin GMC ja OPA-GMT pitoisuuksiin verrattuna. Toisen annoksen jälkeen immuunivasteet olivat verrattavissa ensimmäisen annoksen jälkeisiin vasteisiin. Yksi vuosi toisen annoksen jälkeen mitattiin suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuina sekä pitoisuuksina (GMC) että OPA GMT-arvoina mitattuina lukuun ottamatta serotyypin 3 ja 5 IgG GMC -pitoisuuksia, jotka olivat numeerisesti samanlaisia.

Lisätietoja (7-valenttisen) Prevenarin immunogeenisuudesta sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsilla

Prevenarin immunogeenisuutta on tutkittu avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 49 sirppisoluanemiaa sairastavaa imeväisikäistä. Lapset saivat Prevenar-rokotteen (3 annosta yhden kuukauden välein 2 kuukauden iästä alkaen), ja näistä lapsista 46 sai myös 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen 15–18 kuukauden iässä. Perusrokotussarjan jälkeen 95,6 %:lla tutkittavista vasta-ainepitoisuus oli vähintään 0,35 $\mu\text{g/ml}$ kaikkia Prevenarin sisältämää seitsemää serotyyppiä vastaan. Vasta-ainepitoisuudet näitä seitsemää serotyyppiä vastaan nousivat huomattavasti polysakkaridirokotuksen jälkeen, mikä viittaa hyvin muodostuneeseen immunologiseen muistiin.

HIV-infektio

Aikuiset ja lapset, joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella

HIV-infektoituneet lapset ja aikuiset, joiden CD4 määrät olivat \geq 200 solua/mikrol (keskiarvo 717,0 solua/mikrol), virustaakka $<$ 50 000 kopiota/ml (keski-arvo 2090,0 kopiota/ml), joilla ei ollut aktiivisia AIDSiin liittyviä sairauksia ja joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella, saivat 3 annosta Prevenar 13:a. Yleisten suositusten mukaisesti heille annettiin sen jälkeen yksi annos 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta. Rokotteet annettiin kuukauden välein. Immuunivasteet määriteltiin 259-270 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi jokaisen rokoteannoksen jälkeen. Ensimmäinen annos Prevenar 13:a sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuina sekä pitoisuuksina (GMC) että OPA GMT -arvoina mitattuina. Toisen ja kolmannen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat samanlaisia tai suurempia ensimmäisen annoksen jälkeiseen vasteeseen verrattuina.

Aikuiset, jotka oli aiemmin rokotettu 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella

Immuunivasteen arviointi tehtiin potilaille, jotka olivat iältään \geq 18-vuotiaita (CD4 \geq 200 solua/mikrol (keskiarvo 609,1 solua/mikrol), virustaakka $<$ 50 000 kopiota/ml (keski-arvo 330,6 kopiota/ml), ei

aktiivisia AIDSiin liittyviä sairauksia) ja jotka oli aiemmin rokotettu 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella ainakin 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Tutkittavat saivat 3 annosta Prevenar 13:a: ensimmäinen annos annettiin tutkimuksen alussa, toinen 6 kk:n ja kolmas 12 kk:n kuluttua ensimmäisestä Prevenar 13 -annoksesta. Immuunivasteet määritettiin 231-255 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi jokaisen Prevenar 13 annoksen jälkeen. Ensimmäinen annos Prevenar 13:a sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuna sekä pitoisuuksina (GMC) että OPA GMT- arvoina mitattuna. Toisen ja kolmannen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat verrattavissa ensimmäisen annoksen jälkeiseen vasteeseen tai ne olivat sitä suurempia. Tutkimuksessa 162 koehenkilöä oli saanut aiemmin yhden annoksen 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, 143 koehenkilöä 2 annosta ja 26 koehenkilöä useamman kuin 2 annosta. Tutkittavat, jotka saivat kaksi tai useampia edeltäviä annoksia 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, kehittivät samankaltaisen immuunivasteen kuin tutkittavat, jotka olivat saaneet yhden aiemman annoksen.

Hematopoeettinen kantasolusiirto

Lapset ja aikuiset, joille on tehty allogeeninen hematopoeettinen kantasolusiirto \geq 2-vuotiaana ja joiden perussairaus on täydellisessä hematologisessa remissiossa tai, lymfooman ja myelooman ollessa kyseessä, erittäin hyvässä osittaisessa remissiossa, saivat 3 annosta Prevenar 13:a annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos annettiin 3–6 kuukauden kuluttua hematopoeettisesta kantasolusiirrosta. Neljäs Prevenar 13 -(tehoste)annos annettiin 6 kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Yleisten suositusten mukaisesti heille annettiin kuukauden kuluttua neljännestä Prevenar 13 -annoksesta yksi annos 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta. Immuunivasteet määriteltiin IgG GCM -pitoisuuksina 168-211 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi rokoteannoksen jälkeen. Jokainen Prevenar 13 -annos sai aikaan suurentuneen vasta-ainevasteen. Neljännän Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat kaikkien serotyypin kohdalla kolmannen annoksen jälkeiseen vasteeseen verrattuina. Toiminnallisten vasta-aineiden tittereitä (OPA-titterit) ei mitattu tässä tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisten farmakologista turvallisuutta, kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallista siedettävyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Meripihkahappo
Polysorbaatti 80
Vesi injektioita varten

Adjuvantti, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuus

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Prevenar 13 säilyy alle 25 °C lämpötilassa neljän vuorokauden ajan, minkä aikana se on käytettävä tai minkä jälkeen hävitettävä. Tämä tieto on tarkoitettu opastamaan terveydenhuollon ammattilaisia väliaikaisissa lämpötilapoikkeamatilanteissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml:n injektioneite, suspensio, esitäytetyssä (tyypin I lasia) ruiskussa, jossa on mäntätulppa (lateksiton klorobutylikumi) ja kärkisuojuus (lateksiton isopreenibromobutylikumi).

Pakkaus sisältää 1, 10 tai 50 kpl ruiskuja, joko neulan kanssa tai ilman neulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säilytyksen aikana voi muodostua valkoinen sakka ja sen yläpuolelle kirkas liuos. Tämä ei ole laadun heikkenemisen merkki.

Rokotetta on ravistettava huolellisesti, jotta saadaan homogeeninen valkoinen suspensio ennen kuin ruiskusta poistetaan ilma. Suspensio on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja/tai fysikaalisten muutosten varalta ennen antamista. Valmistetta ei saa käyttää, jos ulkonäkö on muuttunut.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prevenar 13 injektioneste, suspensio kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa
Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (13-valenttinen, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi (0,5 ml:n) annos sisältää:

Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 1 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 3 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 4 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 5 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 6A ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 6B ¹	4,4 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 7F ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 9V ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 14 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 18C ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 19A ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 19F ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 23F ¹	2,2 µg

¹Konjugoitu CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin, adsorboitu alumiinifosfaattiin.

1 annos (0,5 ml) sisältää noin 32 mikrog CRM₁₉₇-kantajaproteiinia ja 0,125 mg alumiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa.

Rokote on homogeeninen, valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivi immunisaatio *Streptococcus pneumoniae*n aiheuttamia invasiivisia tauteja, keuhkokuumetta ja äkillistä välikorvatulehdusta vastaan lapsilla ja nuorilla 6 viikon iästä 17 vuoden ikään.

Aktiivi immunisaatio *Streptococcus pneumoniae*n aiheuttamia invasiivisia tauteja ja keuhkokuumetta vastaan 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla ja iäkkäillä.

Katso serotyyppikohtainen suoja kohdista 4.4 ja 5.1.

Prevenar 13:n käytön tulee perustua virallisesti hyväksytyihin suosituksiin ottaen samalla huomioon invasiivisen taudin ja keuhkokuumeen riskit eri ikäryhmissä, perussairaudet sekä erot serotyyppien epidemiologiassa eri maantieteellisillä alueilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Rokotusten Prevenar 13:lla tulee perustua virallisesti hyväksytyihin suosituksiin.

Annostus

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Jos lapsi saa ensimmäisenä annoksena Prevenar 13:a, on suositeltavaa, että koko rokotussarja annetaan käyttäen Prevenar 13:a.

6 viikon – 6 kuukauden ikäiset lapset

3+1 annoksen rokotussarja

Suosittelava rokotussarja koostuu neljästä annoksesta, kukin 0,5 ml. Ensimmäinen pikkulapsille annettava sarja koostuu kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan yleensä 2 kuukauden iässä annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos voidaan antaa jo kuuden viikon iässä. Neljäs (tehoste-) annos suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä.

2+1 annoksen rokotussarja

Kun Prevenar 13 annetaan osana pikkulasten yleistä rutiinisti annettavaa rokotusohjelmaa, voidaan rokottaa kolmen annoksen sarjana, joista kukin annos on 0,5 ml. Ensimmäinen annos voidaan antaa 2 kuukauden iästä lähtien, ja toinen annos 2 kuukautta myöhemmin. Kolmas (tehoste-) annos suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä (ks. kohta 5.1).

Ennenaikaisesti syntyneet (< 37 raskausviikkoa)

Ennenaikaisesti syntyneille suositeltava rokotussarja koostuu neljästä annoksesta, kukin 0,5 ml. Imeväisikäisten peruserokotussarja koostuu kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan 2 kuukauden iässä annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos voidaan antaa jo kuuden viikon iässä. Neljäs (tehoste-) annos suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Aiemmin rokottamattomat > 7 kuukauden ikäiset lapset

7–11 kuukauden ikäiset lapset

Kolme annosta, kukin 0,5 ml, annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Kolmas annos suositellaan annettavaksi toisen elinvuoden aikana.

12–23 kuukauden ikäiset lapset

Kaksi annosta, kumpikin 0,5 ml annosvälin ollessa vähintään 2 kuukautta (ks. kohta 5.1).

2–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Yksi 0,5 ml:n kerta-annos.

Prevenar 13 rokotteen annostelu lapsille, jotka ovat aiemmin saaneet 7-valenttisen Prevenar-rokotteen (*Streptococcus pneumoniae* serotyypit 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F)

Prevenar 13 sisältää samat 7 serotyyppiä kuin Prevenar. Molemmissa rokotteissa kantajaproteiinina on CRM₁₉₇.

Lapset, joiden rokotukset on aloitettu Prevenarilla, voivat vaihtaa Prevenar 13:een milloin tahansa rokotussarjan aikana.

Lapset (1–5-vuotiaat), jotka ovat saaneet täyden rokotussarjan Prevenar-rokotteella (7-valenttinen)

Pienet lapset, joiden katsotaan saaneen täyden Prevenar -rokotesarjan (7-valenttinen), rokotetaan vielä yhdellä 0,5 ml:n annoksella Prevenar 13:a, jotta saadaan immuunivaste kuudelle lisäserotyypille. Tämä Prevenar 13-annos annetaan vähintään 8 viikon kuluttua viimeisestä Prevenar (7-valenttinen) annoksesta (ks. kohta 5.1).

5–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

5–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, jotka on rokotettu yhdellä tai useammalla Prevenar-annoksella, voidaan antaa yksi Prevenar 13 kerta-annos. Tämä Prevenar 13 annos annetaan vähintään 8 viikon kuluttua viimeisestä Prevenar (7-valenttinen) annoksesta (ks. kohta 5.1).

18 vuotta täyttäneet aikuiset ja iäkkäät

Yksi kerta-annos.

Aikuisten tehosterokotuksen tarvetta Prevenar 13:lla ei ole osoitettu.

Jos 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen käyttö katsotaan tarkoituksenmukaiseksi, Prevenar 13 annetaan aina ensin, riippumatta henkilön aiemmista pneumokokkirokotuksista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Henkilöille, joilla saattaa olla suurentunut pneumokokki-infektion riski (kuten ne, joilla on sirppisoluanemia tai HIV-infektio), sekä henkilöille, jotka on aiemmin rokotettu yhdellä tai useammalla annoksella 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, annetaan ainakin yksi Prevenar 13 -annos (ks. kohta 5.1).

Henkilöille, joille on tehty hematopoeettinen kantasolusiirto, suositeltava rokotussarja koostuu neljästä Prevenar 13 -annoksesta, kukin 0,5 ml. Perusrokotussarja koostuu kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan 3–6 kuukauden kuluttua hematopoeettisesta kantasolusiirrosta. Perusrokotussarjassa annosväli on vähintään 1 kuukausi. Neljäs (tehoste)annos suositellaan annettavaksi 6 kuukauden kuluttua perussarjan kolmannelta annoksesta (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Rokote annetaan pistoksena lihakseen. Suositeltavat kohdat ovat pikkulapsilla ulomman reisilihaksen etu-yläosa (vastus lateralis) ja lapsilla ja aikuisilla olkavarren hartialihaksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai difteriatoksoideille.

Kuten muidenkin rokotteiden antoa, Prevenar 13:n antamista tulee lykätä, jos rokotettavalla on akuutti, vakava kuumesairaus. Lievä infektio, esim. vilustuminen, ei kuitenkaan ole este rokottamiselle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Prevenar 13:a ei saa antaa suoneen.

Kuten kaikkien pistettävien rokotteiden antamisen yhteydessä, rokotettaessa käsillä on oltava asianmukainen hoito ja valvonta rokotuksen jälkeen esiintyvän harvinaisen anafylaktisen reaktion

varalta.

Tätä rokotetta ei tule antaa lihaksen sisäisenä pistoksena henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyuhtymishäiriö, joka olisi lihaksensisäisen injektion vasta-aihe, mutta voidaan antaa ihon alle jos odotettavissa oleva hyöty on selvästi suurempi kuin riskit (ks. kohta 5.1).

Prevenar 13 antaa suojaa vain rokotteen sisältämiä *Streptococcus pneumoniae* serotyyppejä vastaan. Prevenar 13 ei anna suojaa muita invasiivisia sairauksia, keuhkokuumetta tai välikorvatulehdusta aiheuttavia mikrobeja vastaan. Kuten muidenkin rokotteen kohdalla, myöskään Prevenar 13 ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja kaikilta pneumokokkitaudeilta. Kysy oman maasi viimeisimmät epidemiologiset tiedot asianomaiselta kansalliselta organisaatiolta.

Vasta-ainevaste aktiivisessa immunisaatiossa saattaa olla heikentynyt henkilöillä, joilla immuunivaste on alentunut joko immunosuppressiivisen hoidon, synnynnäisen immuunivajeen, HIV-infektion tai muiden syiden takia.

Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja on niukasti Prevenar 13:n käytöstä henkilöillä, jotka sairastavat sirppisoluanemiaa, joilla on HIV-infektio tai joille on tehty hematopoeettinen kantasolusiirto (ks. kohta 5.1). Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoa Prevenar 13:sta immuunipuutteisilla henkilöillä (esim. maligniteetti tai nefroottinen oireyhtymä) ei ole vielä käytettävissä, joten rokotusta tulee harkita potilaskohtaisesti.

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden ja on periaatteessa natriumiton.

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Kliinisissä tutkimuksissa Prevenar 13 sai aikaan immuunivasteen kaikille sen sisältämille kolmelletoista serotyypille. Tehosteannoksen jälkeinen serotyyppi 3 immuunivaste ei ollut voimakkaampi kuin perussarjan jälkeen saavutettu immuunivaste. Tämän havainnon kliinistä merkitystä serotyyppi 3:n immunologisen muistin syntymisen osalta ei tiedetä (ks. kohta 5.1).

Toiminnallisia vasta-aineita (OPA-titteri $\geq 1:8$) serotyypeille 1, 3 ja 5 tuottaneiden henkilöiden osuus koehenkilöistä oli suuri, vaikka tittereiden geometriset keskiarvot olivatkin serotyypeille 1, 3 ja 5 matalammat kuin muille serotyypeille. Tämän havainnon kliinistä merkitystä suojatehoon ei tiedetä (ks. kohta 5.1).

7-valenttisen Prevenarin (kolmen annoksen perusrokotussarja) on niukan tiedon perusteella osoitettu indusoivan kelpoisen immuunivasteen sirppisoluanemiaa sairastavilla imeväisikäisillä. Näillä lapsilla rokotteen turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin riskiryhmään kuulumattomilla todettu turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1).

Alle 2-vuotiaiden lasten tulee saada iänmukainen Prevenar 13 -rokotussarja (ks. kohta 4.2.). Konjugoidun pneumokokkirokotteen käyttö ei korvaa 23-valenttisten pneumokokkipolysakkaridi-rokotteen käyttöä ≥ 2 vuoden ikäisillä lapsilla, joilla on tietty sairaus (kuten sirppisoluanemia, asplenia, HIV-infektio, krooninen sairaus tai jotka ovat immuunipuutteisia), joka altistaa heidät saamaan *Streptococcus pneumoniae* aiheuttamia invasiivisia sairauksia. Riskiryhmään kuuluvien ≥ 24 -kuukauden ikäisten Prevenar 13:lla aiemmin rokotettujen lasten tulisi saada 23-valenttinen pneumokokkipolysakkaridirokote aina kun se katsotaan suositeltavaksi. Rokotettaessa 13-valenttisellä pneumokokkikonjugaattirokotteella (Prevenar 13) ja 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridi-rokotteella tulee rokotusten välin olla vähintään 8 viikkoa. Siitä, aiheuttaako 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen antaminen rokottamattomille tai jo Prevenar 13-rokotteen saaneille lapsille jatkossa annettavien Prevenar 13 -annosten yhteydessä heikomman vasteen, ei ole tietoa.

Hyvin ennenaikaisina (≤ 28 raskausviikolla) syntyneiden lasten kohdalla tulee perusrokotussarjaa annettaessa huomioida mahdollinen apneariski ja tarve hengityksen seurantaan 48–72 tunnin ajan

rokottamisesta. Apneariski on huomiotava erityisesti niillä lapsilla, joilla on anamnestisesti todettu hengitysteiden kehittymättömyys. Näille lapsille rokottamisesta on erityistä hyötyä, joten rokottamisesta ei tule luopua eikä sitä tule siirtää.

Rokotteen serotyyppien välikorvatulehdusta vastaan antaman suojan odotetaan olevan pienempi kuin niiden antama suoja invasiivisia sairauksia vastaan. Koska välikorvatulehduksen aiheuttajia ovat monet muutkin organismit kuin rokotteen sisältämät pneumokokkiserotyypit, suojan välikorvatulehdusta vastaan odotetaan olevan vähäinen (ks. kohta 5.1).

Kun Prevenar 13 annetaan samanaikaisesti Infanrix hexa -rokotteen (DTPa-HBV-IPV/Hib) kanssa, kuumereaktioiden määrät ovat vastaavia kuin annettaessa Prevenar (7-valenttinen) samanaikaisesti Infanrix hexan kanssa (ks. kohta 4.8). Kun Prevenar 13 ja Infanrix hexa annettiin samanaikaisesti, havaittiin, että kouristuksia (joihin saattoi liittyä kuume) ja hypotonis-hyposesponsiivisia episodeja ilmoitettiin esiintyneen enemmän (ks. kohta 4.8).

Antipyreettihoito on aloitettava paikallisten hoitosuositusten mukaan lapsille, joilla on kouristussairauksia tai joilla on aikaisemmin esiintynyt kuumekouristuksia, sekä lapsille, jotka saavat samanaikaisesti kokosoluhinkuuskärokotteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Prevenar 13:a voidaan antaa samanaikaisesti minkä tahansa seuraavan rokoteantigeenin kanssa, annettiinpa ne monovalenttisenä tai yhdistelmärokotteina: kurkkumätä, jäykkäkouristus, soluton tai kokosoluhinkuuskä, *Haemophilus influenzae* tyyppi b, inaktivoitu polio, hepatiitti B (ks. kohdasta 4.4 ohjeita Infanrix hexasta), meningokokkiseroryhmä C, tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko, vesirokko ja rotavirus.

Prevenar 13:a voidaan antaa myös 12–23 kuukauden iässä samanaikaisesti tetanustoksoidikantajaproteiiniin konjugoidun seroryhmät A, C, W ja Y sisältävän meningokokkirokotteen kanssa lapsille, jotka ovat saaneet iänmukaiset Prevenar 13 -rokotukset (paikallisten suositusten mukaisesti).

Markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa arvioitiin profylaktisesti annettujen antipyreettien (ibuprofeenin ja parasetamolin) vaikutusta Prevenar 13:n immuunivasteeseen. On viitteitä siitä, että imeväisikäisten perussarjan Prevenar 13 rokotusten yhteydessä profylaktisesti joko samanaikaisesti tai rokotuspäivän aikana annettu parasetamoli, saattaa heikentää immuunivastetta. Tehosteannoksen (annetaan 12 kuukauden iässä) vasteeseen antipyreeteillä ei ollut vaikutusta. Havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Tällä hetkellä ei ole olemassa tietoa rokotteen antamisesta samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa.

18–49 vuoden ikäiset aikuiset

Samanaikaisesta käytöstä muiden rokotteiden kanssa ei ole saatavissa tietoja.

50 vuotta täyttäneet aikuiset

Prevenar 13 voidaan antaa samanaikaisesti trivalentin inaktivoitujen kausi-influenssarokotteen (TIV) kanssa.

Kahdessa 50–59 ja 65 vuotta täyttäneillä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että Prevenar 13 voidaan antaa samanaikaisesti trivalentin inaktivoitujen influenssarokotteen kanssa. Vasteet kaikille

kolmelle TIV-rokotteen antigeenille olivat vastaavat annettaessa TIV erikseen tai yhdessä Prevenar 13:n kanssa.

Kun Prevenar 13 annettiin samanaikaisesti TIV:n kanssa, immuunivasteet Prevenar 13:lle olivat heikkomat kuin silloin, kun tutkittaville annettiin pelkästään Prevenar 13. Samanaikaisella annolla ei kuitenkaan ollut pitkäaikaista vaikutusta vasta-ainetasoihin.

Kolmannessa, 50–93 vuotta täyttäneillä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa, osoitettiin, että Prevenar 13 voidaan antaa samanaikaisesti tetraivalentin inaktivoituneen kausi-influenssarokotteeseen (quadrivalent inactivated influenza vaccine, QIV) kanssa. Immuunivasteet kaikille neljälle QIV-kannalle olivat vertailukelpoisia, annettiinpa QIV samanaikaisesti Prevenar 13 kanssa tai yksinään.

Immuunivasteet Prevenar 13:lle olivat vertailukelpoisia, annettiinpa Prevenar 13 samanaikaisesti QIV:n kanssa tai yksinään. Kuten samanaikaisen trivalentin rokotteen antamisen yhteydessä, immuunivasteet joillekin pneumokokkiserotyypeille olivat heikkomat silloin, kun molemmat rokotteet annettiin samanaikaisesti.

Samanaikaista käyttöä muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

Injektoitavat rokotteet tulee aina antaa eri pistoskohtiin.

Prevenar 13:n ja 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen samanaikaista antoa ei ole tutkittu. Kliinisissä tutkimuksissa kun Prevenar 13 annettiin 1 vuoden kuluttua 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen annon jälkeen, immuunivasteet olivat heikkomat kaikille serotyypeille verrattuna vasteisiin tilanteissa, jossa Prevenar 13 annettiin tutkittaville, joita ei ollut aiemmin rokotettu 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

13-valenttisen pneumokokkikonjugaattirokotteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Tämän takia Prevenar 13:a tulee välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö 13-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoraa tai epäsuoraa lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Prevenar 13 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 ”Haittavaikutukset” mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Analyysi markkinoille tulon jälkeen ilmoitettujen haittavaikutusten määristä viittaa siihen, että kouristusten (joihin saattaa liittyä kuume) ja hypotonis-hyporesponsivisten episodien riski voi kasvaa, jos verrataan sekä Prevenar 13:a että Infanrix hexaa käyttäneitä ryhmiä vain Prevenar 13:a käyttäneisiin ryhmiin.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset kaikkien ikäryhmien osalta on lueteltu elinjärjestelmittäin. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on ilmoitettu esiintymistiheyden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Rokotteen turvallisuutta on arvioitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin 4 429 terveelle vähintään 6 viikon ikäiselle pikkulapselle ensimmäisenä rokotteen ja 11-16 kuukauden ikäiselle tehosteannoksena yhteensä 14 267 annosta. Kaikissa pikkulapsilla tehdyissä tutkimuksissa Prevenar 13:a annosteltiin samanaikaisesti rutiinisti käytettävien lastenrokotteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Turvallisuutta arvioitiin myös aikaisemmin rokottamattomilla 354 lapsella (iältään 7 kk - 5 vuotta).

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia 6 viikon – 5 vuoden ikäisillä lapsilla olivat pistoskohdan reaktiot, kuume, ärtyisyys, vähentynyt ruokahalu ja lisääntynyt ja/tai vähentynyt uni.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa pikkulapsille annettiin rokote 2, 3 ja 4 kuukauden iässä, vähintään 38 °C:een kuumeesta ilmoitettiin useammin pikkulapsilla, jotka saivat 7-valenttisen Prevenar-rokotteen samanaikaisesti Infanrix hexan kanssa (28,3–42,3 %), kuin pikkulapsilla, jotka saivat pelkän Infanrix hexa -rokotteen (15,6–23,1 %). 12–15 kuukauden iässä annetun tehosteannoksen jälkeen vähintään 38 °C:een kuumetta raportoitiin 50,0 %:lla pikkulapsista, jotka saivat 7-valenttisen Prevenarin ja Infanrix hexan samanaikaisesti verrattuna 33,6 %:iin pelkän Infanrix hexa -rokotteen saaneista pikkulapsista. Nämä reaktiot olivat pääosin kohtalaisia (enintään 39 °C) ja ohimeneviä.

Raportoitujen pistoskohdan reaktioiden määrä oli yli 12 kuukauden ikäisillä lapsilla suurempi kuin havaittujen reaktioiden määrä pikkulapsilla ensimmäisen Prevenar 13 -rokotussarjan aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Prevenar 13:n turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin Prevenarin. Seuraavat esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutuksiin, joita on todettu Prevenar 13:n kliinisissä tutkimuksissa:

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: Yliherkkyysoireet, ml. kasvojen turvotus, dyspnea, bronkospasmi

Hermosto:

Melko harvinainen: Kouristukset (ml. kuumekouristukset)

Harvinainen: Hypotonis-hyposensitiivinen episodi (ohimenevä velttous)

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Vähentynyt ruokahalu

Yleinen: Oksentelu; ripuli

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleinen: Ihottuma

Melko harvinainen: Urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: Kuume; ärtyisyys; mikä tahansa pistoskohdan eryteema, kovettuma/turvotus tai kipu/arkuus; uneliaisuus; huonounisuus

Pistoskohdan eryteema tai kovettuma/turvotus 2,5–7,0 cm (tehosteannoksen jälkeen ja vanhemmilla [2–5 vuoden ikäisillä] lapsilla)

Yleinen: Kuume > 39 °C; pistoskohdan liikkeen (kivusta johtuva) huononeminen; pistoskohdan eryteema tai kovettuma/turvotus 2,5–7,0 cm (pikkulasten rokotussarjan jälkeen)

Melko harvinainen: Pistoskohdan eryteema, kovettuma/turvotus > 7,0 cm; itku

Prevenar 13:lla todetut haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen

Vaikka Prevenar 13:lla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa lapsilla ei havaittu seuraavia haittavaikutuksia, niiden katsotaan olevan Prevenar 13:lla esiintyneitä haittavaikutuksia, koska niitä on raportoitu sen markkinoille tulon jälkeen. Koska nämä reaktiot ovat peräisin spontaaneista raporteista, niiden yleisyyttä ei osattu määrittää eikä niiden yleisyys näin ollen ole tiedossa.

Veri ja imukudos:

Lymfadenopatia (pistoskohdan alueella)

Immuunijärjestelmä:

Anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, ml. sokki; angioedeema

Iho ja ihonalainen kudos:

Erythema multiforme

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Pistoskohdan urtikaria; pistoskohdan dermatiitti; pistoskohdan kutina; ohimenevä punastumisreaktio

Lisätiedot erityisryhmistä:

Apnea keskosena (≤ 28. raskausviikolla) syntyneillä (ks. kohta 4.4).

6-17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Turvallisuutta on arvioitu 592 lapsella: 294 lapsella (iältään 5–10 vuotta), joille oli annettu vähintään yksi Prevenar-annos, sekä 298 lapsella (iältään 10–17 vuotta), jotka eivät olleet saaneet pneumokokkirokotetta.

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia 6-17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla olivat:

Hermosto:

Yleinen: Päänsärky

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Vähentynyt ruokahalu

Yleinen: Oksentelu; ripuli

Iho ja ihonalainen kudokset:

Yleinen: Ihottuma; urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: Ärtisyys; mikä tahansa pistoskohdan eryteema, kovettuma/turvotus tai kipu/arkuus; uneliaisuus; huonounisuus, pistoskohdan arkuus (liikerajoitus)

Yleinen: Kuume

Muita 6 viikon – 5 vuoden ikäisillä lapsilla havaittuja haittavaikutuksia voi esiintyä myös tähän ikäryhmään kuuluvilla lapsilla. Mahdollisesti pienestä otoskoosta johtuen niitä ei kuitenkaan esiintynyt.

Erityisryhmiä koskevaa lisätietoa

Sirppisoluanemiaa sairastavien tai HIV-infektoituneiden lasten ja nuorten tai niiden lasten ja nuorten, joille on tehty hematopoieettinen kantasolusiirto, haittavaikutuksien esiintymistiheydet ovat samanlaisia kuin terveillä ja lapsilla ja nuorilla, lukuun ottamatta päänsärkyä, oksentelua, ripulia, kuumeita, väsymystä, nivelkipua ja lihaskipua, jotka olivat sirppisoluanemiaa sairastavilla hyvin yleisiä.

18 vuotta täyttäneet aikuiset ja iäkkäät

Rokotteen turvallisuutta on arvioitu seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 91 593 iältään 18–101-vuotiasta aikuista. Prevenar 13 -rokotetta sai 48 806 aikuista: 2 616 (5,4 %) 50–64-vuotiasta ja 45 291 (92,8 %) 65-vuotiasta tai sitä vanhempaa. Yhteen seitsemästä tutkimuksesta osallistui 18–49-vuotiaita aikuisia (n = 899), jotka saivat Prevenar 13 -rokotetta ja joita ei ollut aiemmin rokotettu 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella. Prevenar 13 -rokotteen saaneista 1 916 oli aiemmin rokotettu 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella vähintään 3 vuotta ennen tutkimusrokotteen antoa ja 46 890 ei ollut aiemmin saanut 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

Haittavaikutusten vähentymisen havaittiin liittyvän korkeampaan ikään, >65-vuotiailla aikuisilla (aiemmasta pneumokokkirokotusstatuksesta riippumatta) ilmoitettiin vähemmän haittavaikutuksia kuin nuoremmilla aikuisilla. Yleensä haittavaikutukset olivat yleisimpiä nuorimmilla, 18–29-vuotiailla, aikuisilla. Yleisyysluokat olivat yleisesti ottaen samanlaiset kaikissa ikäryhmissä oksentelua lukuun ottamatta, joka oli hyvin yleinen ($\geq 1/10$) 18–49-vuotiailla aikuisilla ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) kaikissa muissa ikäryhmissä, ja pyreksia oli erittäin yleinen 18–29-vuotiailla aikuisilla kaikissa muissa ryhmissä. Vakava pistoskohdan kipu/arkuus ja vaikea käsivarren liikerajoitus oli hyvin yleinen 18–39-vuotiailla aikuisilla ja yleinen kaikissa muissa ryhmissä.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Paikallisia reaktioita ja systeemisiä tapahtumia seurattiin päivittäin kunkin rokotuksen jälkeen kuudessa tutkimuksessa 14 vuorokauden ajan ja seitsemännessä tutkimuksessa 7 päivän ajan. Seuraavat esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutuksiin, joita on todettu Prevenar 13:n kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: Vähentynyt ruokahalu

Hermosto:

Hyvin yleinen: Päänsärky

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Ripuli, oksentelu (18–49-vuotiailla aikuisilla)

Yleinen: Oksentelu (50 vuotta täyttäneillä aikuisilla)

Melko harvinainen: Pahoinvointi

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinainen: Yliherkkyysoireet, ml. kasvojen turvotus, dyspnea, bronkospasmi

Iho ja ihonalainen kudos:

Hyvin yleinen: Ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: Vilunväristykset; väsymys; pistoskohdan eryteema, pistoskohdan kovettuma/turvotus; pistoskohdan kipu/arkuus (vaikea pistoskohdan kipu/arkuus hyvin yleinen 18–39-vuotiailla aikuisilla); käsivarren liikerajoitus (vaikea käsivarren liikerajoitus hyvin yleinen 18–39-vuotiailla aikuisilla)

Yleinen: Kuume (hyvin yleinen 18–29-vuotiailla aikuisilla)

Melko harvinainen: Pistoskohdan alueella ilmenevä lymfadenopatia

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: Nivelkipu; lihaskipu

Haittavaikutusten esiintymistiheyksissä ei kaiken kaikkiaan havaittu merkittäviä eroja, kun Prevenar 13 annettiin aiemmin polysakkaridirokotteella rokotetuille aikuisille.

Erityisryhmiä koskevaa lisätietoa

HIV-infektoituneilla aikuisilla haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat samanlaisia kuin ei HIV-infektoituneilla, lukuun ottamatta kuumetta ja oksentelua (hyvin yleisiä) ja pahoinvointia (yleinen).

Aikuisilla, joille on tehty hematopoiettinen kantasolusiirto, haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat samanlaisia, lukuun ottamatta kuumetta ja oksentelua (hyvin yleisiä).

Joidenkin havaittujen systeemisten reaktioiden esiintyvyys oli suurempi, kun Prevenar 13 annettiin samanaikaisesti trivalentin inaktivoituneen influenssarokotteen kanssa verrattuna pelkän TIV-rokotteen antoon (päänsärky, vilunväristykset, ihottuma, vähentynyt ruokahalu, nivelkipu ja lihaskipu) tai pelkän Prevenar 13:n antoon (päänsärky, väsymys, vilunväristykset, vähentynyt ruokahalu ja nivelkipu).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Prevenar 13:n yliannostus on epätodennäköistä, koska se on saatavissa kerta-annoksen sisältävässä injektio-pullossa. Lapsilla Prevenar 13:n yliannostustapauksia on kuitenkin raportoitu. Ne on kuvattu toisiaan seuraavina annoksina, jotka on annettu suositeltua nopeammin edellisen annoksen jälkeen. Yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä samantapaisia kuin ne haittavaikutukset, joita on raportoitu annosteltaessa Prevenar 13:a lasten suositeltujen annostusten mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, pneumokokkrokotteet; ATC-koodi: J07AL02

Prevenar 13 sisältää samat 7 pneumokokkiserotyypin kapselin polysakkaridit (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) kuin Prevenar sekä lisäksi 6 muuta polysakkaridia (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Kaikki Prevenar 13:n sisältämät polysakkaridit on konjugoitu CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin.

Tautitaakka

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Euroopassa ennen Prevenarin markkinoille tuloa suoritettujen serotyyppiseurannan perusteella Prevenar 13:n arvioidaan (maasta riippuen) kattavan 73–100 % niistä serotyypeistä, jotka aiheuttavat invasiivisia pneumokokkisairauksia (IPD) alle 5-vuotiailla lapsilla. Tässä ikäryhmässä serotyypit 1, 3, 5, 6A, 7F ja 19A aiheuttavat 15,6 % – 59,7 % invasiivisista tartunnoista maasta, tutkimusajanjaksosta ja Prevenarin käytöstä riippuen..

Akuutti välikorvatulehdus (AOM) on yleinen lapsuusajan sairaus, jonka aiheuttajia on useita. Bakteerien arvioidaan olevan syynä 60–70 %:ssa kliinisistä välikorvatulehdustapahtumista. *S. pneumoniae* on maailmanlaajuisesti eräs yleisimmistä välikorvatulehduksen aiheuttajista.

Prevenar 13:n arvioidaan kattavan yli 90 % antimikrobitiläakeresistenttiä invasiivista pneumokokkisairautta aiheuttavista serotyypeistä.

6–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Pneumokokkisairauksien ilmaantuvuus 5–17 ikäisillä lapsilla ja nuorilla on matala. Sairastavuuden ja kuolleisuuden riski on suurempi niillä, joilla on perussairauksia.

18 vuotta täyttäneet aikuiset ja iäkkäät

Yleisin aikuisilla esiintyvä pneumokokkitauti on keuhkokuume.

Kotisyntyisen keuhkokuumeen (CAP) ja invasiivisen pneumokokkitaudin (IPD) raportoitu ilmaantuvuus vaihtelee Euroopassa maittain. Ilmaantuvuus lisääntyy 50 vuotta täyttäneillä aikuisilla ja on suurin yli 65-vuotiailla. *S. pneumoniae* on yleisin kotisyntyisen keuhkokuumeen aiheuttaja, ja sen arvioidaan aiheuttavan noin 30 % kaikista kehittyneissä maissa tavattavista aikuisten sairaalahoitoa vaativista kotisyntyisistä keuhkokuumetapauksista.

Baktereeminen keuhkokuume (noin 80 % aikuisten invasiivisista pneumokokkitautitapauksista), baktereemia ilman infektiotokusta ja aivokalvotulehdus ovat yleisimmät invasiiviset pneumokokkitaudit aikuisilla. Seurantatietojen perusteella, Prevenarin käyttöönoton jälkeen ennen Prevenar 13:n käyttöönottoa, Prevenar 13:n sisältämät pneumokokkiserotyypit saattavat aiheuttaa (maasta riippuen) ainakin 50–76 % aikuisten invasiivisista pneumokokkitautitapauksista.

Kotisyntyisen keuhkokuumeen (CAP) ja invasiivisen pneumokokkitaudin (IPD) riski kasvaa myös aikuisilla, joilla on krooninen perussairaus, erityisesti anatominen tai toiminnallinen asplenia, diabetes mellitus, astma, krooninen sydän- ja verisuonitauti tai krooninen keuhko-, munuais- tai maksasairaus. Riski on suurin immuunipuutteisilla potilailla, kuten niillä, joilla on pahanlaatuinen veritauti tai HIV-infektio.

Prevenar 13:n kliiniset immunogeenisuustutkimukset lapsilla ja nuorilla

Prevenar 13:n tehoa invasiivisessa pneumokokkisairaudessa (IPD) ei ole tutkittu. Maailman terveysjärjestön (WHO) suosituksen mukaisesti IPD:ltä suojaavan tehon arviointi lapsilla perustuu sekä Prevenarin että Prevenar 13:n yhteisen seitsemän serotyypin immuunivasteiden vertailuun. Näiden seitsemän serotyypin suojateho on osoitettu Prevenarilla (Prevenarin (7-valenttisen) teho lapsilla, katso alla). Immuunivaste muille 6 serotyypille on myös mitattu.

Immuunivasteet lapsilla kolmen annoksen perusrokotussarjan jälkeen

Kliinisiä tutkimuksia, joissa on käytetty useita rokotusaikatauluja, on tehty useissa Euroopan maissa ja Yhdysvalloissa, mukaan lukien kaksi satunnaistettua vertailukelpoisuutta osoittavaa (non-inferiority) tutkimusta (Saksa[006]; rokotukset 2, 3 ja 4 kuukauden iässä. Yhdysvallat [004]; rokotukset 2, 4 ja 6 kuukauden iässä.). Näissä kahdessa tutkimuksessa immuunivasteita verrattiin käyttämällä vertailukelpoisuutta osoittavia kriteereitä, ml. prosentuaalista lukumäärä potilaita, joilla seerumin serotyyppispesifisten polysakkaridivasta-ainoiden IgG-pitoisuus oli $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ yhden kuukauden kuluttua perusrokotussarjan jälkeen, IgG:n pitoisuuksien geometrisen keskiarvojen vertailu (GMC, ELISA-menetelmällä mitattuna) ja toiminnallisten vasta-ainetittereiden (OPA) vertailu Prevenar 13:a ja Prevenaria saaneiden potilaiden välillä. Prevenar 13:n kuuden uuden serotyypin osalta näitä arvoja verrattiin alimpaan vasteeseen, joka mitattiin Prevenaria saaneilla potilailla.

Tutkimuksen 006 immuunivasteiden vertailukelpoisuuden (non-inferiority) vertailu, joka perustuu niiden lasten osuuteen, joiden IgG polysakkaridi vasta-ainepitoisuudet olivat $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, on esitetty taulukossa 1. Tutkimuksessa 004 tulokset olivat samankaltaiset. Prevenar 13:n vertailukelpoisuus (alempi 95 %:n luottamusraja rokotteiden väliselle erolle oli > -10 %) osoitettiin kaikille seitsemälle yhteiselle serotyypille lukuun ottamatta serotyyppiä 6B (tutkimukset 006 ja 004) sekä 9V (tutkimus 004). Kaikki seitsemän rokotteille yhteistä serotyyppiä täyttivät ennalta määritellyt geometriset IgG ELISA pitoisuuksien vertailukelpoisuuskriteerit. Prevenar 13 sai aikaan Prevenarilla aikaansaatuja vasta-ainepitoisuuksien kanssa samanveroiset, vaikka hieman alemmat, vasta-ainepitoisuudet yhteisille serotyypeille. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tutkimuksessa 006 vertailukelpoisuus osoitettiin kuudelle uudelle serotyypille. Vertailukelpoisuus perustuu niiden lasten osuuteen, joiden vasta-ainepitoisuudet olivat $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ sekä geometristen IgG ELISA pitoisuuksien vertailuun. Tutkimuksessa 004 vertailukelpoisuus osoitettiin viidelle kuudesta uudesta serotyypistä serotyypin 3 ollessa poikkeus. Seerumin IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ pitoisuus serotyypille 3 mitattiin 98,2 %:lla rokotetuista (tutkimus 006) ja 63,5 %:lla rokotetuista (tutkimus 004).

Taulukko 1: $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ IgG vasta-ainepitoisuuden saavuttaneiden lasten prosenttiosuuksien vertailu kuukausi kolmen rokotusannoksen jälkeen – tutkimus 006			
Serotyypit	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valenttinen Prevenar % (N=277-279)	Ero (95 % CI)
Prevenarin (7-valenttinen) serotyypit			
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:n lisäserotyypit			
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)
* Tutkimuksessa 006 Prevenarin serotyyppi, jolle saatiin prosentuaalisesti harvimminkin vastetta (87.1 %), oli serotyyppi 6B			

Tutkimuksissa 004 ja 006 Prevenar 13:lla saatiin toiminnallisia vasta-aineita kaikille 13:lle serotyypille. Seitsemän yhteisen serotyypin osalta ei ryhmien välillä ollut eroa niiden rokotettujen osuuksissa, joiden vasta-aineiden OPA-titteri oli $\geq 1:8$. Kuukausi perussarjan rokotusten jälkeen $\geq 1:8$ OPA-titteri kaikille seitsemälle yhteiselle serotyypille mitattiin yli 96 %:lla (tutkimus 006) ja yli 90 %:lla (tutkimus 004) Prevenar 13:a saaneista.

$\geq 1:8$ OPA-titteri mitattiin kaikille kuudelle lisäserotyypille 91,4 %:lla (tutkimus 004) ja 100 %:lla (tutkimus 006) Prevenar 13:a saaneista kuukausi kolmen rokotusannoksen jälkeen. Toiminnallisten vasta-aineiden (OPA) tittereiden geometriset keskiarvot serotyypeille 1, 3 ja 5 olivat alemmat kuin muille serotyypeille. Havainnon kliinistä merkitystä tehoon ei tunneta.

Immuunivasteet lapsilla kahden annoksen perusrokotusohjelman jälkeen

Kahden annoksen immunogeenisuus pikkulapsilla on dokumentoitu neljässä tutkimuksessa. Niiden pikkulasten osuus, joilla pneumokokkikapselipolysakkaridin IgG-vasta-ainepitoisuus oli yhden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, vaihteli 79,6 % ja 98,5 %:n välillä 11:llä serotyypillä 13:sta. Pienempi osa pikkulapsista saavutti vasta-ainepitoisuuden kynnyksarvon $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ serotyypille 6B (27,9 % - 57,3 %) ja 23F (55,8 % - 68,1 %) kaikissa tutkimuksissa, joissa rokotusaikataulu oli 2 ja 4 kuukautta, verrattuna tutkimuksiin, joissa rokotusaikataulu oli 3 ja 5 kuukautta (serotyyppi 6B 58,4 % ja serotyyppi 23F 68,6 %). Tehosteannoksen jälkeen kaikilla rokotteiden serotyypeillä, myös 6B ja 23F, saavutettiin immuunivaste, joka osoittaa kahden annoksen perussarjan riittäväksi ensiannosteluksi (priming). Isossa-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa Prevenarilla rokotetuilla ja Prevenar 13:lla rokotetuilla toiminnalliset vasta-ainevasteet (OPA) olivat verrannollisia keskenään kaikilla serotyypeillä, ml. 6B ja 23F, kahden annoksen perusrokotussarjan jälkeen kahden ja neljän kuukauden iässä sekä tehosteannoksen jälkeen 12 kuukauden iässä. Prevenar 13:a saaneista $\geq 1:8$ OPA-titteri mitattiin vähintään 87 %:lla perussarjan jälkeen ja vähintään 93 %:lla tehosteannoksen jälkeen. OPA-tittereiden geometriset keskiarvot serotyypeille 1, 3 ja 5 olivat matalammat kuin muilla serotyypeillä. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tehosteannosten vasteet lapsilla kahden ja kolmen annoksen perusrokotussarjan jälkeen

Kaikkien 13:n serotyypin vasta-ainepitoisuudet nousivat tehosteannoksen jälkeen verrattuna pitoisuuksiin, jotka mitattiin ennen tehosteannosta. Tehosteannoksen jälkeiset vasta-ainepitoisuudet olivat 12 serotyypillä suuremmat kuin ne, jotka saavutettiin lasten perusrokotussarjalla, mikä osoittaa ensiannoksen riittävyden (immunologisen muistin syntyminen). Serotyypin 3 kohdalla immuunivaste tehosteannoksen jälkeen ei ylittänyt perusrokotussarjan vastetta. Serotyyppi 3:n immunologisen muistin syntymisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Vasta-ainevasteet tehosteannoksille olivat verrannolliset kahden tai kolmen annoksen perusrokotussarjan jälkeen kaikilla 13 serotyypillä.

7 kuukauden – 5-vuoden ikäisillä lapsilla ikään sopivat kiinniottorokotukset (ks kohta 4.2) saavat aikaan kullekin 13:lle serotyypille kapselipolysakkaridi-IgG vasta-ainevasteen, joka on vähintään verrannollinen pikkulapsilla kolmen annoksen perusrokotussarjalla aikaansaatuun vasteeseen.

Vasta-aineiden pysyvyyttä ja immunologista muistia arvioitiin tutkimuksessa, jossa terveille lapsille annettiin kerta-annos Prevenar 13 -rokotetta vähintään 2 vuotta sen jälkeen, kun heille oli annettu joko 4 annosta Prevenar-rokotetta, pikkulapsille annettava Prevenar-rokotteen kolmen annoksen rokotussarja ja sen jälkeen Prevenar 13 -rokote 1-vuotiaana tai 4 annosta Prevenar 13 -rokotetta.

Keskimäärin 3,4-vuotiailla lapsilla kerta-annos Prevenar 13 -rokotetta sai aikaan voimakkaan vasta-ainevasteen sekä Prevenarin että Prevenar 13:n sisältämille 7 yhteiselle että Prevenar 13 -rokotteen 6 lisäserotyypille riippumatta lasten aiemmin saamista Prevenar- tai Prevenar 13 -rokotteista.

7-valenttinen Prevenar-rokote tuli markkinoille vuonna 2000. Tämän jälkeen pneumokokkisairauksien seurannasta kerätyt tiedot eivät ole osoittaneet, että Prevenarin lapsuusiässä aikaansaama immuniteetti häviöisi ajan kuluessa.

Ennenaikaisesti syntyneet

2, 3, 4 ja 12 kuukauden iässä annetun Prevenar 13:n turvallisuus ja immunogeenisuus arvioitiin 100 keskosella (keskimääräinen arvioitu gestaatioikä 31 viikkoa; vaihteluväli 26–36 viikkoa), vertaamalla turvallisuuteen ja immunogeenisuuteen 100:lla täysiaikaisena syntyneellä lapsella (keskimääräinen arvioitu gestaatioikä 39 viikkoa; vaihteluväli 37–42 viikkoa).

Immunogeenisyyttä arvioitiin vertaamalla niiden lasten osuuksia ennenaikaisesti syntyneistä ja täysiaikaisina syntyneistä, jotka saavuttivat pneumokokkipolysakkaridia sitovien IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuden $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ kuukauden kuluttua perusrokotussarjan antamisesta. Samaa vertailua käytettiin WHO:n ohjeistuksen mukaan Prevenar 13:n ja Prevenarin immunogeenisuuden vertailuun.

Kuukauden kuluttua imeväisikäisten perusrokotussarjan jälkeen ennenaikaisesti syntyneiden ryhmässä yli 85 % saavutti $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$:n kynnsarvon pneumokokkipolysakkaridia sitovien IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuudessa poikkeuksena vasta-aineet serotyypeille 5 (71,7 %), 6A (82,7 %), ja 6B (72,7 %). Näille kolmelle serotyypille vasteen saaneita oli ennenaikaisesti syntyneiden ryhmässä huomattavasti vähemmän kuin täysiaikaisena syntyneiden lasten ryhmässä. Noin kuukausi toisella ikävuodella annetun annoksen jälkeen > 97 % kunkin ryhmän lapsista saavutti vasta-ainepitoisuuden kynnsarvon lukuun ottamatta serotyyppiä 3 (71 % ennenaikaisesti syntyneiden kohdalla ja 79 % täysiaikaisina syntyneiden lasten kohdalla). Ei tiedetä syntykö ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla immunologinen muisti kaikille serotyypeille. Serotyypispesifisten IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuksien geometriset keskiarvot (GMC) olivat yleensä pienemmät ennenaikaisesti syntyneillä kuin täysiaikaisina syntyneillä lapsilla.

Perusrokotussarjan jälkeen OPA-tittereiden geometriset keskiarvot (GMT) olivat samankaltaisia ennenaikaisesti syntyneillä ja täysiaikaisilla lapsilla lukuun ottamatta serotyyppiä 5, jonka titterit olivat alhaisemmat ennenaikaisesti syntyneillä. Neljän serotyypin (4, 14, 18C ja 19F) OPA GMT:t olivat

toisella ikävuodella saadun tehosteannoksen jälkeen samankaltaiset tai alemmat kuin perusrokotussarjan jälkeen. Samaan aikaan ennenaikaisesti syntyneillä oli kuudelle kolmestatoista serotyypistä (1, 3, 5, 7F, 9V ja 19A) tilastollisesti merkitsevästi korkeammat OPA GMT:t verrattuna täysiaikaisten lasten OPA GMT:hin kymmenelle kolmestatoista serotyypistä (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ja 23A).

Lapset (1–5-vuotiaat), jotka ovat saaneet täyden rokotussarjan Prevenar-rokotteella(7-valenttinen)

Sen jälkeen kun (1–5-vuotiaille) lapsille, joiden katsotaan saaneen täyden rokotussarjan 7-valenttisella Prevenar-rokotteella (joko kahden tai kolmen rokotteen perussarja ja tehosteannos), annettiin kerta-annos Prevenar 13 -rokotetta, niiden lasten osuus, joiden saavuttama seerumin IgG-pitoisuus oli $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$ ja OPA-titteri $\geq 1:8$, oli vähintään 90 %. Rokotteen kuudesta lisäserotyypistä kolmen kohdalla (serotyypit 1, 5 ja 6A) IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuksien geometriset keskiarvot (GMC) ja toiminnallisten vasta-aineiden tittereiden geometriset keskiarvot (OPA GMT) olivat pienemmät kuin lapsilla, joille oli aiemmin annettu vähintään yksi Prevenar 13 -rokoteannos. Näiden pienempien GMC- ja GMT-arvojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Aiemmin rokottamattomat lapset (12–23 kk)

Rokottamattomilla 12–23 kuukauden ikäisillä lapsilla tehdyt tutkimukset 7-valenttisella Prevenarilla osoittivat, että 2 annoksella saatiin seerumin IgG-pitoisuudet serotyypeille 6B ja 23F vastaamaan pikkulasten kolmen annoksen rokotesarjan aikaansaamia pitoisuuksia.

5–17-vuotiaat lapset ja nuoret

Prevenar 13 annettiin avoimessa tutkimuksessa 592 terveelle lapselle ja nuorelle (astmaa sairastavat 17,4 % mukaan lukien), jotka olivat saattaneet altistua pneumokokki-infektiolle. Tutkimuksessa immuunivaste kehittyi kaikille 13 serotyypille. Prevenar 13 annettiin kerta-annoksena 5–10-vuotiaille, jotka oli aiemmin rokotettu vähintään yhdellä Prevenar-annoksella. Prevenar 13:a annettiin yksi annos myös niille 10–17-vuotiaille, joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella.

Sekä 5–10-vuotiaiden lasten että 10–17-vuotiaiden nuorten seerumin IgG vasta-ainevaste Prevenar 13:lle oli vertailukelpoinen (non-inferior) Prevenar 7:lla saadun immuunivasteen kanssa molemmissa rokotteissa olevien 7 serotyypin osalta. Prevenar 13:ssa olevien 6 lisäserotyypin aikaansaama vaste sekä 5–10-vuotiailla lapsilla että 10–17-vuotiailla nuorilla oli vertailukelpoinen immuunivasteen kanssa, joka saatiin neljännen annoksen jälkeen pikkulapsilla, jotka rokotettiin 2, 4, 6 ja 12-15 kuukauden ikäisinä.

Kuukauden kuluttua rokotuksesta 10–17-vuoden ikäisillä nuorilla OPA GMT:t olivat vertailukelpoiset 5–10-vuoden ikäisten lasten vastaavan ajankohdan OPA GMT:n kanssa kahdelletoista rokotteen sisältämästä kolmestatoista serotyypistä. Serotyypille 3 OPA GMT:t eivät olleet vertailukelpoiset.

Immuunivaste ihon alle annostelun jälkeen

Prevenar 13:n annostelua ihon alle arvioitiin ei-vertailevassa tutkimuksessa, jossa 185 tervettä japanilaista imeväistä ja lasta saivat neljä annosta 2, 4, 6 ja 12-15 kuukauden iässä. Tutkimus osoitti, että siedettävyyden ja immunogeenisuuden olivat yleisesti verrattavissa sellaisissa tutkimuksissa saatuihin tuloksiin, joissa antotapana oli annostelu lihakseen.

Prevenar 13:n vaikuttavuus

Invasiivinen pneumokokkitauti

Public Health Englandin julkaisema aineisto osoitti, että neljä vuotta sen jälkeen kun Prevenar otettiin käyttöön imeväisillä kahden annoksen perussarjana ja toisen elinvuoden aikana annettavana tehosteannoksena, Englannissa ja Walesissa rokotteen sisältämien 7 serotyypin aiheuttamien tautien ilmaantuvuus laski 98 % (95 %:n luottamusväli 95; 99) rokotuskattavuuden ollessa 94 %.

Myöhemmin, neljä vuotta sen jälkeen kun rokotteeksi oli vaihdettu Prevenar 13, Prevenarin sisältämien 7 serotyypin aiheuttamien invasiivisten pneumokokkitautien (IPD) ilmaantuvuus laski edelleen 76–91 %; 76 % alle 2-vuotiailla lapsilla ja 91 % 5–14-vuotiailla lapsilla. Serotyypikohtainen lasku kunkin Prevenar 13:n sisältämän 5 lisäserotyypin osalta (serotyypin 5 aiheuttamia IPD-tapauksia ei havaittu) on esitetty ikäryhmittäin taulukossa 2. Lasku vaihteli 68 %:sta (serotyypillä 3) 100 %:iin (serotyypillä 6A) alle 5-vuotiailla lapsilla. Ilmaantuvuuden havaittiin laskeneen merkittävästi myös vanhemmissa ikäryhmissä, joissa ei ollut rokotettu Prevenar 13:lla (epäsuora vaikutus).

Taulukko 2: Invasiivisten pneumokokkitautien (IPD) serotyypikohtaiset tapausmäärät ikäryhmittäin ja ilmaantuvuuden lasku vuosina 2013/14 verrattuna vuosiin 2008/09-2009/10 (2008/10) Englannissa ja Walesissa

	ikä < 5 vuotta			ikä 5–64 vuotta			ikä ≥ 65 vuotta		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Ilmaantuvuuden lasku % (95 %:n CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Ilmaantuvuuden lasku % (95 %:n CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Ilmaantuvuuden lasku % (95 %:n CI*)
Prevenar 13:n kattamat lisäserotyypit									
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 %)**
[§] Korjattu seuraavien tekijöiden mukaan: serotyypitettyjen näyttöiden osuus, puuttuva ikä, vuosien 2009/10 kanssa verrattu nimittäjä ja invasiivisten pneumokokkisairauksien kokonaisilmaantuvuuden trendi vuosiin 2009/10 asti (jonka jälkeen trendikorjausta ei käytetty). * 95 %:n luottamusväli, joka on laajennettu Poissonin jakaumasta perustuen ylihajontaan 2,1, joka on todettu vuosien 2000–06 Prevenarin käyttöönottoa edeltävien kaikkien IPD-tietojen mallinnuksesta. ** p < 0,005 kattaa 6A:n, jolle p = 0,002									

Välikorvatulehdus

Julkaistussa tutkimuksessa, joka suoritettiin Israelissa rokote annettiin kahden annoksen perussarjana ja tehosteannoksena toisen elinvuoden aikana. Prevenar 13 :n teho dokumentoitiin populaatiopohjaisella aktiivisella seurantajärjestelmällä. Seurannassa viljeltiin israelilaisten välikorvatulehdusta sairastavien alle 2-vuotiaiden lasten tärykalvopistolla otettu välikorvaneste.

Prevenarin ja myöhemmin Prevenar 13:n käyttöönoton jälkeen välikorvatulehduksen ilmaantuvuus laski 2,1 tapauksesta 0,1 tapaukseen 1000 lasta kohti (95 %) Prevenarin sisältämien serotyypin 6A osalta ja 0,9 tapauksesta 0,1 tapaukseen 1000 lasta kohti (89 %) Prevenar 13:n sisältämien lisäserotyyppien 1, 3, 5, 7F ja 19A osalta. Pneumokokkien vuosittainen ilmaantuvuus välikorvatulehduksessa laski 9,6 tapauksesta 2,1 tapaukseen 1000 lasta kohti (78 %) heinäkuun 2004 (ennen Prevenarin käyttöönottoa) ja heinäkuun 2013 (Prevenar 13:n käyttöönoton jälkeen) välisenä aikana.

Keuhkokuume

Ranskassa tehdyssä havainnoivassa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin ajanjaksoja ennen vaihtoa Prevenarista Prevenar 13:een ja sen jälkeen, kaikkien kotisyntyisten keuhkokuumeetapausten (CAP) määrä laski ensiapupoliklinikoilla 16 % (2060 tapauksesta 1725 tapaukseen) 1 kuukauden–15 vuoden ikäisillä lapsilla. Lasku oli 53 % (167 tapauksesta 79 tapaukseen) ($p < 0,001$) CAP-tapauksissa, joihin liittyi pleuraeffuusio, ja 63 % (64 tapauksesta 24 tapaukseen) ($p < 0,001$) mikrobiologisesti vahvistetuissa pneumokokki-CAP-tapauksissa. Toisena vuonna Prevenar 13:n käyttöönoton jälkeen Prevenar 13 -rokotteen sisältämien 6 lisäserotyypin aiheuttamien CAP-tapausten kokonaismäärä laski 74 % (27:stä 7:ään isoilaattiin).

Lasku kaikkien keuhkokuumeetapausten määrässä näkyi selvimmin nuoremmissa rokotetuissa ikäryhmissä. Alle 2-vuotiaiden ikäryhmässä tapausten määrä laski 31,8 % (757 tapauksesta 516 tapaukseen) ja 2-5-vuotiaiden ikäryhmässä tapausten määrä laski 16,6 % (833 tapauksesta 695 tapaukseen). Vanhemmissa, pääosin rokottamattomissa, ikäryhmissä (yli 5-vuotiaat) ilmaantuvuus ei muuttunut tutkimuksen aikana.

Etelä-Israelissa dokumentoitiin jatkuvalla seurantajärjestelmällä (2004–2013) Prevenarin ja myöhemmin Prevenar 13:n vaikutus alle 5-vuotiaiden lasten CAP-tapauksiin, kun rokote annettiin kahden annoksen perussarjana ja tehosteannoksena toisen elinvuoden aikana. Alveolaarisesta CAP:stä johtuvien poliklinikkakäyntien määrä laski 68 % (95 %:n luottamusväli 73; 61) ja sairaalahoitokertojen määrä laski 32 % (95 %:n luottamusväli 39; 22) Prevenar 13:n käyttöönoton jälkeen verrattuna Prevenarin käyttöönottoa edeltävään ajanjaksoon.

Vaikutus nenänielukantajuuteen

Ranskassa toteutetussa seurantatutkimuksessa, johon osallistui äkilliseen välikorvatulehdukseen sairastuneita lapsia, arvioitiin nenänielukantajuuden muutoksia pneumokokkiserotyypeissä 7-valenttisen Prevenar-rokotteen ja myöhemmin Prevenar 13 -rokotteen antamisen jälkeen. Prevenar 13 vähensi merkittävästi nenänielukantajuutta kuuden lisäserotyypin osalta yhteensä (ja serotyypin 6C osalta) sekä yksittäisten serotyyppien 6C, 7F, 19A osalta Prevenar-rokotteeseen verrattuna. Kantajuuden vähenemistä nähtiin myös serotyyppi 3:n osalta (2,5 % tapauksista vs. 1,1 %, $p=0,1$). Serotyyppien 1 ja 5 osalta ei esiintynyt kantajuutta.

Pneumokokkikonjuugaattirokotteiden vaikutusta nenänielukantajuuteen tutkittiin Israelissa toteutetussa satunnaistetussa, kaksoisokkoutetussa tutkimuksessa, jossa pikkulapset saivat joko Prevenar 13 -rokotteen tai 7-valenttisen Prevenar-rokotteen 2, 4, 6 ja 12 kuukauden iässä. Prevenar 13 vähensi merkittävästi uusia nenänielukantajuuksia kuuden lisäserotyypin osalta yhteensä (ja serotyypin 6C osalta) sekä yksittäisten serotyyppien 1, 6A, 6C, 7F, 19A osalta Prevenar-rokotteeseen verrattuna. Kantajuuden vähenemistä ei havaittu serotyyppi 3:n osalta. Serotyypin 5:n osalta kantajuuden vaikutusta ei voinut arvioida kantajuuden harvinaisuuden takia. Seitsemästä yhteisestä serotyypistä

kuuden serotyypin kohdalla todettu nenänielukantajuus oli samankaltainen molemmissa rokoterhyksissä, serotyyppi 19F:lle esiintyi merkittävä kantajuuden väheneminen. Tässä tutkimuksessa osoitettiin useille antibiooteille ei-herkkien *S. pneumoniae* -serotyyppien 19A, 19F ja 6A kantajuuden väheneminen. Kantajuuden väheneminen vaihteli 34 %:sta 62 %:iin serotyypistä ja antibiootista riippuen.

Prevenarin (7-valenttisen rokotteen) suojateho lapsilla

7-valenttisen Prevenarin tehoa on arvioitu kahdessa suuressa tutkimuksessa - Northern California Kaiser Permanente (NCKP) -tutkimuksessa ja suomalaisessa välikorvatulehdustutkimuksessa (FinOM). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, aktiivikontrolloituja tutkimuksia, joissa pikkulapset satunnaistettiin saamaan joko Prevenaria tai vertailurokotetta (NCKP, meningokokki-seroryhmä C CRM-konjugaatti [MnCC] -rokote; FinOM, hepatiitti B -rokote) neljän annoksen sarjana 2, 4, 6 ja 12-15 kuukauden iässä. Näissä tutkimuksissa saadut tehoa (invasiivisessa pneumokokkisairaudessa, keuhkokuumeessa ja akuutissa välikorvatulehduksessa) koskevat tulokset on esitetty alla (taulukko 3).

Taulukko 3: Yhteenveto 7-valenttisen Prevenar –rokotteen tehosta¹			
	N	teho²	95 % CI
NCKP: rokoteserotyyppien aiheuttama invasiivinen tauti ³	30,258	97 %	85; 100
NCKP: Kliininen keuhkokuume, jossa epänormaali röntgenlöydös	23,746	35 %	4; 56
NCKP: Äkillinen välikorvatulehdus (AOM) ⁴	23,746		
Kaikki tapaukset		7 %	4; 10
Toistuva välikorvatulehdus (3 tapausta 6 kuukaudessa tai 4 tapausta vuoden aikana)		9 %	3; 15
Toistuva välikorvatulehdus (5 tapausta 6 kuukaudessa tai 6 tapausta vuoden aikana)		23 %	7; 36
Ilmastointiputkien laitto (tympanostomia)		20 %	2; 35
FinOM: äkillinen välikorvatulehdus	1,662		
Kaikki tapaukset		6 %	-4; 16
Kaikki pneumokokin aiheuttamat välikorvatulehdukset		34 %	21; 45
Rokoteserotyyppien aiheuttamat välikorvatulehdukset		57 %	44; 67
¹ Per protocol			
² Rokotteen teho			
³ Lokakuusta 1995 huhtikuun 20. päivään 1999 ⁴ Lokakuusta 1995 huhtikuun 30. päivään 1998			

7-valenttisen Prevenarin vaikuttavuus

7-valenttisen Prevenarin vaikuttavuutta (sekä suora että epäsuora vaikutus) pneumokokkisairautta vastaan on arvioitu lapsilla kolmen annoksen ja kahden annoksen perussarjalla, joista kumpaankin kuului tehosteannos (taulukko 4). Prevenar-rokotteen laaja käyttö on pienentänyt invasiivisten pneumokokkisairauksien esiintyvyyttä huomattavasti.

Seulontamenetelmän avulla todettiin, että Isossa-Britanniassa serotyyppikohtaiset vaikuttavuutta koskevat arviot alle 1-vuotiailla kahta annosta käytettäessä olivat serotyypillä 6B 66 % (-29, 91 %) ja serotyypillä 23F 100 % (25, 100 %).

Taulukko 4. Yhteenvedo 7-valenttisen Prevenar –rokotteen vaikuttavuudesta invasiivisissa pneumokokkisairauksissa			
Maa (Käyttöönottovuosi)	Rokotusaikataulu	Sairauden vähentyminen, %	95 % CI
Iso-Britannia (Englanti ja Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 kk	<u>Rokoteserotyyppien aiheuttama:</u> Kaksi annosta alle yksivuotiaana: 85 %	49; 95 %
Yhdysvallat (2000)	2, 4, 6, + 12 - 15 kk		
Lapset < 5 ²		Rokoteserotyyppien aiheuttama: 98 % Kaikkien serotyyppien aiheuttama: 77 %	97; 99 % 73; 79 %
Aikuiset ≥ 65 ³		Rokoteserotyyppien aiheuttama: 76 % Kaikkien serotyyppien aiheuttama: 38 %	NA NA
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 kk	Kaikkien serotyyppien aiheuttama: 73 % <u>Rokoteserotyyppien aiheuttama:</u> 2 annoksen perussarja: 99 % Täyden sarjan saaneet: 100 %	NA 92; 100 % 82; 100 %
¹ Lapset < 2 vuotta. Rokotteen teho laskettu kesäkuussa 2008 (Broome-metodi). ² Vuoden 2005 tiedot. ³ Vuoden 2004 tiedot. ⁴ Lapset < 5 vuotta. Tammikuusta 2005 joulukuuhun 2007. Täyttä vaikuttavuutta rutiinisti käytetyille 2+1 rokotusaikataululle ei vielä käytettävissä.			

Akuutti välikorvatulehdus

Prevenarin vaikuttavuutta 3+1 aikataululla annettuna on myös seurattu äkillistä välikorvatulehdusta ja keuhkokuumetta vastaan kansallisessa rokotusohjelmassa sen markkinoille tulosta lähtien. Suuren yhdysvaltalaisen vakuutustietokannan retrospektiivisen arvioinnin mukaan akuutin välikorvatulehduksen takia tehdyt lääkärikäynnit vähenivät 42,7 %:lla (95 % CI, 42,2–43,1 %) ja lääkemääräykset 41,9 %:lla alle 2-vuotiailla lapsilla, kun tilannetta verrattiin ennen myyntilupaa vallinneeseen lähtötilanteeseen (2004 vs. 1997–1999). Samantapaisen analyysin mukaan keuhkokuumeiden sairaalahoitajaksot vähenivät 52,4 % ja poliklinikkakäynnit 41,1 %. Niissä tapauksissa, joissa syyksi erityisesti identifioitiin pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, sairaalahoitajaksot todettiin vähentyneen 57,6 % ja poliklinikkakäyntien 46,9 % alle 2-vuoden ikäisillä lapsilla verrattaessa ennen myyntilupaa vallinneeseen lähtötilanteeseen (2004 vs. 1997–1999). Vaikka suora syy-seuraus -suhdetta ei voi päätellä tämän tyyppisten havainnointianalyysien perusteella, osoittavat nämä löydökset Prevenarilla olevan merkittävä vaikutus limakalvosairauksien (akuutti välikorvatulehdus ja keuhkokuume) aiheuttaman tautitaakan vähenemiseen kohdeväestössä.

Tehotutkimus 65 vuotta täyttäneillä aikuisilla

Tehoa rokoteserotyyppien (VT) aiheuttamaan kotisyntyiseen pneumokokkikeuhkokuumeeseen ja invasiiviseen pneumokokkitautiin (IPD) arvioitiin Alankomaissa suuressa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA). Tutkimuksessa 84 496 vähintään 65-vuotiasta tutkittavaa sai kerta-annoksen joko Prevenar 13 -rokotetta tai lumevalmistetta satunnaistettuna 1:1.

CAPiTA-tutkimukseen osallistui 65 vuotta täyttäneitä vapaaehtoisia, joiden elinolot ja terveystilanne saattoivat poiketa niistä henkilöistä, jotka hakeutuvat rokotettaviksi.

Ensimmäiset sairaalahoitoon otetut tutkittavat, joiden keuhkokuume varmennettiin röntgenkuvauksella, edustivat 2 %:a (=1 814) tästä tutkimuspopulaatiosta. Pneumokokin aiheuttama kotisyntyinen keuhkokuume (CAP) varmistettiin 329 tapauksessa ja rokoteserotyyppin pneumokokin aiheuttama kotisyntyinen keuhkokuume 182 tapauksessa tutkimussuunnitelman mukaisissa ja modifioidun hoitoaikkeen (modified intent to treat, mITT) väestöryhmissä.

Teho osoitettiin ensisijaisen päätetapahtuman ja toissijaisten päätetapahtumien osalta tutkimussuunnitelman mukaisessa väestöryhmässä (per protocol -ryhmä) (taulukko 5).

Taulukko 5: Rokotteen teho (VE) CAPiTA-tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa ja toissijaisissa päätetapahtumissa (per protocol -ryhmä)					
Tehon päätetapahtuma	Tapaukset			Rokotteen teho (%) (95,2 %:n luottamusväli)	p-arvo
	Yhteensä	Prevenar 13 -ryhmä	Lumeval-mistryhmä		
<i>Ensisijainen päätetapahtuma</i>					
Vahvistettu VT:n aiheuttaman kotisyntyisen pneumokokkikeuhkokuumeen ensimmäinen episodi	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Toissijaiset päätetapahtumat</i>					
Vahvistettu rokoteserotyyppin aiheuttaman NB/NI¹-pneumokokki CAP:n ensimmäinen episodi	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
VT-IPD:n² ensimmäinen episodi	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – ei-baktereeminen/ei-invasiivinen					
² VT-IPD – rokoteserotyyppien aiheuttama invasiivinen pneumokokkitauti					

Suojaava teho ensimmäistä rokoteserotyyppin aiheuttamaa kotisyntyistä pneumokokkikeuhkokuume-episodia, ensimmäistä rokoteserotyyppin aiheuttamaa NB/NI-pneumokokki-CAP-episodia ja ensimmäistä rokoteserotyyppin aiheuttamaa invasiivisen pneumokokkitaudin episodista vastaan kesti koko nelivuotisen tutkimuksen ajan.

Tutkimusta ei ollut suunniteltu osoittamaan tehoa alaryhmissä, eikä 85 vuotta täyttäneiden määrä ollut riittävä osoittamaan tehoa tässä ikäryhmässä.

Post-hoc-analyysillä arvioitiin seuraavia kansanterveydellisiä vaikutuksia kliinisen CAP:n (CAPiTA-tutkimuksessa käytetyn määritelmän mukaan ja kliinisten löydösten perusteella riippumatta radiologisesta infiltraatista tai etiologian vahvistuksesta) suhteen: rokotteen teho (VE, vaccine efficacy), ilmaantuvuustiheyden väheneminen (IRR, incidence rate reduction) ja rokotettavien henkilöiden määrä yhden tautitapauksen estämiseksi (NNV-luku, number needed to vaccinate) (taulukko 6).

IRR, jota nimitetään myös rokotteella estettävien tautien ilmaantuvuudeksi, on rokotteella estettävien tautien tapausmäärä 100 000:ta henkilövuotta kohti havaintojaksolla.

Taulukossa 6 NNV-luku kertoo, montako henkilöä pitää rokottaa yhden kliinisen CAP-tapauksen estämiseksi.

Taulukko 6: Rokotteen teho (VE) kliinisen CAP:n estossa*							
	Episodit		Rokotteen teho ¹ % (95 %:n luottamusväli) (yksisuuntainen p-arvo)	Ilmaantuvuus 100 000:ta henkilövuotta kohti havaintojaksolla (person-years of observation, PYO)		Ilmaantu- vuustihey- den vähenemi- nen ² (95 %:n luottamus- väli)	Rokotet- tavien henkilöi- den määrä yhden tautita- pauksen estämisek- si ³
	Prevenar 13	Lumeval- miste		Prevenar 13	Lume- valmiste		
Kaikkia episodej a koskeva analyysi	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Ensimmäistä episodia koskeva analyysi	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Potilaat, joilla oli vähintään 2 seuraavista: yskä; märkäinen yskös, lämpötila > 38 °C tai < 36,1 °C; keuhkokuume (kuuntelulöydökset); leukosytoosi; C-reaktiivisen proteiinin arvo > 3-kertainen verrattuna normaalin vaihteluvälin ylärajaan; hypoksemia, jossa happiosapaine < 60 mmHg sisäilmaa hengitettäessä.
¹ VE laskettiin satunnaisvaikutuksia sisältävällä Poissonin regressiomallilla.
² 100 000:ta henkilövuotta kohti havaintojaksolla. IRR lasketaan ilmaantuvuutena lumevalmisteryhmässä miinus ilmaantuvuus rokoteriäryhmässä, ja se oli matemaattisesti yhtä kuin VE × ilmaantuvuus lumevalmisteryhmässä.
³ Perustuu 5-vuotiseen suojan keston. NNV ei ole esiintyvyyysluku vaan kertoo sen sijaan niiden tautitapausten lukumäärän, jotka on estetty tietyllä määrällä rokotettuja henkilöitä. NNV-luku huomioi myös tutkimuksen pituuden tai suojan keston, ja se lasketaan jakamalla 1 IRR:n ja suojan keston (tai tutkimuksen pituuden) tulolla (= 1/(IRR × kesto)).

Immunogeenisuustutkimukset 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla ja iäkkäillä

Aikuisten osalta suojaan liittyvää serotyypispesifisen pneumokokkipolysakkaridin IgG:tä sitovan vasta-aineen pitoisuuden kynnyksarvoa ei ole määritelty. Kaikissa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa käytettiin serotyypispesifistä opsonofagosytoosimääritystä (OPA) arvioimaan rokotteen mahdollista tehoa invasiivisista pneumokokkitautia ja keuhkokuumetta vastaan. Kunkin rokotuksen jälkeen laskettiin 1 kuukauden kuluttua kustakin rokotuksesta mitattujen OPA-tittereiden geometriset keskiarvot (GMT). OPA-titterit ilmaistaan suurimman sellaisen seerumilaimennoksen käänteislukuna, joka vähentää pneumokokkien selviytymistä vähintään 50 %

Keskeiset Prevenar 13 -tutkimukset suunniteltiin osoittamaan, että 13 serotyypin toiminnalliset OPA vasta-ainevasteet olivat vertailukelpoiset yhden kuukauden kuluttua rokotamisesta ja joidenkin serotyyppien osalta paremmat kuin rekisteröidyn 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen kanssa yhteisillä 12 serotyypillä [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. Vain Prevenar 13:n sisältämälle serotyyppi 6A:lle vaste osoitettiin spesifisen OPA-titterin nousulla 4-kertaiseksi rokotteen antoa edeltävään arvoon nähden.

Euroopassa ja Yhdysvalloissa on toteutettu viisi kliinistä tutkimusta, joissa arvioitiin Prevenar 13:n immunogeenisyyttä eri ikäryhmissä 18–95-vuotiailla. Prevenar 13:lla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista on tällä hetkellä saatavilla immunogeenisyydetieto 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, mukaan lukien 65 vuotta täyttäneet, aiemmin yhden tai useamman annoksen 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta 5 vuotta ennen tutkimusta saaneet aikuiset. Kuhunkin tutkimukseen osallistui sekä terveitä tutkittavia että sellaisia immunokompetentteja aikuisia, joiden hyvässä hoitotasapainossa olevan perussairauden tiedetään altistavan pneumokokki-infektioille (krooninen sydän- ja verisuonitauti, krooninen keuhkosairaus mukaan lukien astma, munuaissairaudet, diabetes ja krooninen maksasairaus mukaan lukien alkoholimaksatauti) ja aikuisia, joilla on muita riskitekijöitä, kuten tupakointi ja alkoholin liikakäyttö.

Prevenar 13:n immunogeenisuus ja turvallisuus on osoitettu 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, mukaan lukien henkilöitä, jotka on aiemmin rokotettu pneumokokkipolysakkaridirokotteella.

Aiemmin 23-valenttisellä polysakkaridirokotteella rokottamattomat aikuiset

Vertailevassa head-to-head -tutkimuksessa, johon osallistui 60–64-vuotiaita aikuisia, tutkittavat saivat kerta-annoksen joko Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotteetta. Samassa tutkimuksessa toinen ryhmä, joka koostui 50–59-vuotiaista, ja toinen ryhmä, joka koostui 18–49-vuotiaista, sai kerta-annoksen Prevenar 13:a.

Taulukossa 7 verrataan opsonofagosyyttisen aktiivisuuden geometrisia keskiarvoja (OPA GMT) yhden kuukauden kuluttua rokotteen annosta 60–64-vuotiailla, jotka saivat joko kerta-annoksen Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotteetta ja 50–59-vuotiailla, jotka saivat kerta-annoksen Prevenar 13:a.

Taulukko 7: Geometriset keskiarvot (OPA GMT) 60–64-vuotiailla, jotka saivat Prevenar 13- tai pneumokokkipolysakkaridirokotteen (PPSV23) ja 50–59-vuotiailla, jotka saivat Prevenar 13:a^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13	
	50–59- vuotiaat	60–64- vuotiaat	60–64- vuotiaat	50–59-vuotiaat		verrattuna	
	n = 350–384	n = 359–404	n = 367–402	verrattuna 60–64- vuotiaisiin		PPSV23, 60–64-vuotiaat	
Serotyyppi	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2 833	2 062	1 295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A [†]	4 328	2 593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3 212	1 984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1 520	1 120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1 726	1 164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1 939	1 726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

^a Vertailukelpoisuus määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 0,5.

^b Tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 1.

^c Serotyyppi 6A:n[†] osalta, joka sisältyy vain Prevenar 13:een, tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA titterin geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 2.

Iältään 60–64-vuotiaiden aikuisten Prevenar 13:n tuottamat OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset (non-inferior) 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen tuottamien OPA GMT -arvojen kanssa molemmille rokotteille yhteisten 12 serotyypin osalta. Yhdeksän serotyypin suhteen OPA-tittereiden osoitettiin olevan tilastollisesti merkitsevästi suurempia Prevenar 13 -rokotteen saaneilla.

Iältään 50–59-vuotiaiden aikuisten kohdalla Prevenar 13:n tuottamat kaikkien 13 serotyypin OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset iältään 60–64-vuotiaiden Prevenar 13 -vasteiden kanssa. Yhdeksän serotyypin osalta immuunivasteet olivat yhteydessä ikään ja 50–59-vuotiaiden ryhmässä vasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremman kuin 60–64-vuotiailla.

Kaikkien kerta-annoksen Prevenar 13 -rokotetta saaneiden 50 vuotta täyttäneiden OPA-titterit serotyypille 6A olivat merkittävästi suuremman kuin vähintään 60-vuotiailla, jotka saivat kerta-annoksen 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

Vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta OPA-titterit olivat laskeneet verrattuna yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta mitattuihin arvoihin, mutta kaikille serotyypeille mitatut OPA-titterit säilyivät korkeampina kuin lähtöarvot:

	OPA GMT -arvot lähtötilanteessa	OPA GMT -arvot 1 vuoden kuluttua Prevenar 13:n annosta
Aiemmin PPSV23:lla rokottamattomat 50–59-vuotiaat aikuiset	5–45	20–1 234
Aiemmin PPSV23:lla rokottamattomat 60–64-vuotiaat aikuiset	5–37	19–733

Taulukossa 8 esitetään 18–49-vuotiaiden OPA GMT -arvot kuukauden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta verrattuna 60–64-vuotiaisiin.

Taulukko 8: OPA GMT -arvot 18–49-vuotiailla ja 60–64-vuotiailla Prevenar 13^{a,b} -rokotetuilla aikuisilla				
	18–49-vuotiaat N = 836–866	60–64-vuotiaat N = 359–404	18–49-vuotiaat verrattuna 60–64-vuotiaisiin	
Serotyyppi	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 Vertailukelpoisuus määriteltiin siten, että geometrinen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 0,5.

^b Tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että geometrinen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 1.

^c Suhteen luottamusvälit (CI:t) ovat takaisinmuunnoksia luottamusvälistä, joka perustuu Studentin t-jakaumaan mittojen logaritmisesta keskimääräisestä erosta.

18–49-vuotiailla aikuisilla Prevenar 13:n OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset kaikkien 13 serotyypin osalta verrattuna 60–64-vuotiaiden aikuisten Prevenar 13 -vasteisiin.

OPA-titterit olivat laskeneet vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta verrattuna yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta mitattuihin arvoihin, mutta kaikille serotyypeille mitatut OPA-titterit säilyivät korkeampina kuin lähtöarvot.

	OPA GMT -arvot lähtötilanteessa	OPA GMT -arvot vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta
Aiemmin 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella rokottamattomat 18–49-vuotiaat aikuiset	5–186	23–2 948

Aiemmin 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella rokotetut aikuiset

Prevenar 13:lle ja 23-valenttiselle pneumokokkipolysakkaridirokotteelle aikaansaatuja immuunivasteita verrattiin head-to-head -tutkimuksessa, johon osallistui 70 vuotta täyttäneitä aikuisia, jotka olivat saaneet kerta-annoksen pneumokokkipolysakkaridirokotetta vähintään 5 vuotta ennen tutkimusrokotetta.

Taulukossa 9 verrataan OPA GMT -arvoja 1 kuukauden kuluttua annosta aiemmin pneumokokkipolysakkaridirokotteen saaneilla 70 vuotta täyttäneillä aikuisilla, jotka saivat kerta-annoksen joko Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

Taulukko 9 – Geometriset keskiarvot (OPA GMT) aiemmin pneumokokkipolysakkaridirokotteen saaneilla vähintään 70-vuotiailla aikuisilla, jotka saivat joko Prevenar 13:a tai 23-valenttista polysakkaridirokotetta (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 n = 400–426	PPSV23 n = 395–445	Prevenar OPA GMT verrattuna PPSV23:hen	
Serotyyppi	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1 261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

^a Vertailukelpoisuus määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 0,5.

^b Tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 1.

^c Serotyyppi 6A:n[†] osalta, joka sisältyy vain Prevenar 13:een, tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 2.

Aikuisilla, jotka olivat saaneet pneumokokkipolysakkaridirokotteen vähintään 5 vuotta ennen kliinistä tutkimusta, Prevenar 13:n OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen vasteiden kanssa yhteisten 12 serotyypin osalta. Lisäksi tässä tutkimuksessa OPA GMT -arvot olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat 10:llä kaikkiaan 12 yhteisestä serotyypistä. Immuunivasteet serotyypille 6A olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia Prevenar 13 -rokotteen jälkeen verrattuna 23-valenttiseen pneumokokkipolysakkaridirokotteeseen.

70-vuotiaiden ja sitä vanhempien vähintään 5 vuotta ennen tutkimuksessa aloittamista 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella rokotettujen tutkittavien OPA-titterit olivat laskeneet vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta verrattuna yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta mitattuihin arvoihin, mutta kaikille serotyypeille mitatut OPA-titterit säilyivät korkeampina kuin lähtöarvot:

	OPA GMT -arvot lähtötilanteessa	OPA GMT -arvot 1 vuoden kuluttua Prevenar 13:n annosta
Vähintään 5 vuotta aiemmin PPSV23:lla rokotetut \geq 70-vuotiaat aikuiset	9–122	18–381

Erityisryhmien immuunivasteet

Seuraavassa kuvatuista sairauksista kärsivillä henkilöillä on suurentunut riski sairastua pneumokokkitautiin. Prevenar 13:n tuottamien vasta-ainevasteiden kliinistä merkitystä näissä erityisryhmissä ei tunneta.

Sirppisoluanemia

Ranskassa, Italiassa, Iso-Britanniassa, Amerikassa, Libanonissa, Egyptissä ja Saudi-Arabiassa tehdyssä avoimessa yksihaaraisessa tutkimuksessa, annettiin Prevenar 13:a 2 annosta 6 kuukauden välein 158:lle iältään 6–18-vuotiaalle sirppisoluanemiaa sairastavalle lapselle ja nuorelle, jotka oli rokotettu yhdellä tai useammalla annoksella 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta ainakin 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Ensimmäisen rokotuksen jälkeen Prevenar 13 sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG GMC- että OPA GMT vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin GMC ja OPA-GMT pitoisuuksiin verrattuna. Toisen annoksen jälkeen immuunivasteet olivat verrattavissa ensimmäisen annoksen jälkeisiin vasteisiin. Yksi vuosi toisen annoksen jälkeen mitattiin suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuna sekä pitoisuuksina (GMC) että OPA GMT- arvoina mitattuina lukuun ottamatta serotyypin 3 ja 5 IgG GMC -pitoisuuksia, jotka olivat numeerisesti samanlaisia.

Lisätietoja (7-valenttisen) Prevenarin immunogeenisuudesta sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsilla

Prevenarin immunogeenisuutta on tutkittu avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 49 sirppisoluanemiaa sairastavaa imeväisikäistä. Lapset saivat Prevenar-rokotteen (3 annosta yhden kuukauden välein 2 kuukauden iästä alkaen), ja näistä lapsista 46 sai myös 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen 15–18 kuukauden iässä. Peruserokotussarjan jälkeen 95,6 %:lla tutkittavista vasta-ainepitoisuus oli vähintään 0,35 $\mu\text{g/ml}$ kaikkia Prevenarin sisältämää seitsemää serotyyppiä vastaan. Vasta-ainepitoisuudet näitä seitsemää serotyyppiä vastaan nousivat huomattavasti polysakkaridirokotuksen jälkeen, mikä viittaa hyvin muodostuneeseen immunologiseen muistiin.

HIV-infektio

Aikuiset ja lapset, joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella

HIV-infektoituneet lapset ja aikuiset, joiden CD4 määrät olivat \geq 200 solua/mikrol (keskiarvo 717,0 solua/mikrol), virustaakka $<$ 50 000 kopiota/ml (keski-arvo 2090,0 kopiota/ml), ei aktiivisia AIDSiin liittyviä sairauksia ja joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella, saivat 3 annosta Prevenar 13:a. Yleisten suositusten mukaisesti heille annettiin sen jälkeen yksi annos 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta. Rokotteet annettiin kuukauden välein. Immuunivasteet määriteltiin 259-270 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi jokaisen rokoteannoksen jälkeen. Ensimmäinen annos Prevenar 13:a sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuna sekä pitoisuuksina (GMC) että OPA GMT -arvoina mitattuina. Toisen ja kolmannen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat samanlaisia tai suurempia ensimmäisen annoksen jälkeiseen vasteeseen verrattuna.

Aikuiset, jotka oli aiemmin rokotettu 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella

Immuunivasteen arviointi tehtiin potilaille, jotka olivat iältään \geq 18-vuotiaita (CD4 \geq 200 solua/mikrol (keskiarvo 609,1 solua/mikrol), virustaakka $<$ 50 000 kopiota/ml (keski-arvo 330,6 kopiota/ml), ei aktiivisia AIDSiin liittyviä sairauksia) ja jotka oli aiemmin rokotettu 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella ainakin 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Tutkittavat saivat 3 annosta Prevenar 13:a: ensimmäinen annos annettiin tutkimuksen alussa, toinen 6

kk:n ja kolmas 12 kk:n kuluttua ensimmäisestä Prevenar 13 -annoksesta. Immuunivasteet määritettiin 231-255 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi jokaisen Prevenar 13 annoksen jälkeen. Ensimmäinen annos Prevenar 13:a sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuna sekä pitoisuuksina (GMC) että OPA GMT- arvoina mitattuna. Toisen ja kolmannen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat verrattavissa ensimmäisen annoksen jälkeiseen vasteeseen tai ne olivat sitä suurempia. Tutkimuksessa 162 koehenkilöä oli saanut aiemmin yhden annoksen 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, 143 koehenkilö 2 annosta ja 26 koehenkilöä useamman kuin 2 annosta. Tutkittavat, jotka saivat kaksi tai useampia edeltäviä annoksia 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, kehittivät samankaltaisen immuunivasteen kuin tutkittavat, jotka olivat saaneet yhden aiemman annoksen.

Hematopoeettinen kantasolusiirto

Lapset ja aikuiset, joille on tehty allogeeninen hematopoeettinen kantasolusiirto \geq 2-vuotiaana ja joiden perussairaus on täydellisessä hematologisessa remissiossa tai, lymfooman ja myelooman ollessa kyseessä, erittäin hyvässä osittaisessa remissiossa, saivat 3 annosta Prevenar 13:a annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos annettiin 3–6 kuukauden kuluttua hematopoeettisesta kantasolusiirrosta. Neljäs Prevenar 13 -(tehoste)annos annettiin 6 kuukauden kuluttua kolmannelta annoksesta. Yleisten suositusten mukaisesti heille annettiin kuukauden kuluttua neljännestä Prevenar 13 -annoksesta yksi annos 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta. Immuunivasteet mitattuina IgG GMC -pitoisuuksina määriteltiin 168-211 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi rokoteannoksen jälkeen. Jokainen Prevenar 13 annos sai aikaan suurentuneen vasta-ainevasteen. Neljännen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat kaikkien serotyypin kohdalla kolmannen annoksen jälkeiseen vasteeseen verrattuina. Toiminnallisten vasta-aineiden tittereitä (OPA-titterit) ei mitattu tässä tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisten farmakologista turvallisuutta, kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallista siedettävyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Meripihkahappo
Polysorbaatti 80
Vesi injektioita varten

Adjuvantti, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuus

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml:n injektioneste, suspensio, injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on lateksiton harmaa klorobutylikumitulppa ja alumiininen napsautustiiviste sekä polypropeenista valmistettu napsautuskorkki.

Pakkauskooko on 1, 5, 10, 25 tai 50.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säilytyksen aikana voi muodostua valkoinen sakka ja sen yläpuolelle kirkas liuos. Tämä ei ole laadun heikkenemisen merkki.

Rokotetta on ravistettava huolellisesti, jotta saadaan homogeeninen valkoinen suspensio. Suspensio on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja/tai fysikaalisten muutosten varalta ennen antamista. Valmistetta ei saa käyttää, jos ulkonäkö on muuttunut.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prevenar 13 injektioneste, suspensio, moniannospakkaus
Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (13-valenttinen, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi (0,5 ml:n) annos sisältää:

Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 1 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 3 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 4 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 5 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 6A ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 6B ¹	4,4 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 7F ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 9V ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 14 ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 18C ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 19A ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 19F ¹	2,2 µg
Pneumokokkipolysakkaridi serotyyppi 23F ¹	2,2 µg

¹Konjugoitu CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin, adsorboitu alumiinifosfaattiin.

1 annos (0,5 ml) sisältää noin 32 mikrog CRM₁₉₇-kantajaproteiinia ja 0,125 mg alumiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Tämä on useita annoksia sisältävä valmistemuoto. Ks. kohdasta 6.5 annosten määrä per pakkaus.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, moniannospakkaus (4 annosta).

Rokote on homogeeninen, valkoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aktiivi immunisaatio *Streptococcus pneumoniae*n aiheuttamia invasiivisia tauteja, keuhkokuumetta ja äkillistä välikorvatulehdusta vastaan lapsilla ja nuorilla 6 viikon iästä 17 vuoden ikään.

Aktiivi immunisaatio *Streptococcus pneumoniae*n aiheuttamia invasiivisia tauteja ja keuhkokuumetta vastaan 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla ja iäkkäillä.

Katso serotyyppikohtainen suoja kohdista 4.4 ja 5.1.

Prevenar 13:n käytön tulee perustua virallisesti hyväksytyihin suosituksiin ottaen samalla huomioon invasiivisen taudin ja keuhkokuumeen riskit eri ikäryhmissä, perussairaudet sekä erot serotyyppien epidemiologiassa eri maantieteellisillä alueilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Rokotusten Prevenar 13:lla tulee perustua virallisesti hyväksytyihin suosituksiin.

Annostus

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Jos lapsi saa ensimmäisenä annoksena Prevenar 13:a, on suositeltavaa, että koko rokotussarja annetaan käyttäen Prevenar 13:a.

6 viikon – 6 kuukauden ikäiset lapset

3+1 annoksen rokotussarja

Suosittelava rokotussarja koostuu neljästä annoksesta, kukin 0,5 ml. Ensimmäinen pikkulapsille annettava sarja koostuu kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan yleensä 2 kuukauden iässä annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos voidaan antaa jo kuuden viikon iässä. Neljäs (tehoste-) annos suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä.

2+1 annoksen rokotussarja

Kun Prevenar 13 annetaan osana pikkulasten yleistä rutiinisti annettavaa rokotusohjelmaa, voidaan rokottaa kolmen annoksen sarjana, joista kukin annos on 0,5 ml. Ensimmäinen annos voidaan antaa 2 kuukauden iästä lähtien, ja toinen annos 2 kuukautta myöhemmin. Kolmas (tehoste-) annos suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä (ks. kohta 5.1).

Ennenaikaisesti syntyneet (< 37 raskausviikkoa)

Ennenaikaisesti syntyneille suositeltava rokotussarja koostuu neljästä annoksesta, kukin 0,5 ml. Imeväisikäisten peruserokotussarja koostuu kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan 2 kuukauden iässä annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos voidaan antaa jo kuuden viikon iässä. Neljäs (tehoste-) annos suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Aiemmin rokottamattomat ≥ 7 kuukauden ikäiset lapset

7–11 kuukauden ikäiset lapset

Kolme annosta, kukin 0,5 ml, annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Kolmas annos suositellaan annettavaksi toisen elinvuoden aikana.

12–23 kuukauden ikäiset lapset

Kaksi annosta, kumpikin 0,5 ml annosvälin ollessa vähintään 2 kuukautta (ks. kohta 5.1).

2–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Yksi 0,5 ml:n kerta-annos.

Prevenar 13 rokotteen annostelu lapsille, jotka ovat aiemmin saaneet 7-valenttisen Prevenar-rokotteen (*Streptococcus pneumoniae* serotyypit 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ja 23F)

Prevenar 13 sisältää samat 7 serotyyppiä kuin Prevenar. Molemmissa rokotteissa kantajaproteiinina on CRM₁₉₇.

Lapset, joiden rokotukset on aloitettu Prevenarilla, voivat vaihtaa Prevenar 13:een milloin tahansa rokotussarjan aikana.

Lapset (1–5-vuotiaat), jotka ovat saaneet täyden rokotussarjan Prevenar-rokotteella (7-valenttinen)

Pienet lapset, joiden katsotaan saaneen täyden Prevenar -rokotesarjan (7-valenttinen), rokotetaan vielä yhdellä 0,5 ml:n annoksella Prevenar 13:a, jotta saadaan immuunivaste kuudelle lisäserotyypille. Tämä Prevenar 13-annos annetaan vähintään 8 viikon kuluttua viimeisestä Prevenar (7-valenttinen) annoksesta (ks. kohta 5.1).

5–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

5–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, jotka on rokotettu yhdellä tai useammalla Prevenar-annoksella, voidaan antaa yksi Prevenar 13 kerta-annos. Tämä Prevenar 13 annos annetaan vähintään 8 viikon kuluttua viimeisestä Prevenar (7-valenttinen) annoksesta (ks. kohta 5.1).

18 vuotta täyttäneet aikuiset ja iäkkäät

Yksi kerta-annos.

Aikuisten tehosterokotuksen tarvetta Prevenar 13:lla ei ole osoitettu.

Jos 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen käyttö katsotaan tarkoituksenmukaiseksi, Prevenar 13 annetaan aina ensin, riippumatta henkilön aiemmista pneumokokkirokotuksista (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Erityisryhmät

Henkilöille, joilla saattaa olla suurentunut pneumokokki-infektion riski (kuten ne, joilla on sirppisoluanemia tai HIV-infektio), sekä henkilöille, jotka on aiemmin rokotettu yhdellä tai useammalla annoksella 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, annetaan ainakin yksi Prevenar 13 -annos (ks. kohta 5.1).

Henkilöille, joille on tehty hematopoeettinen kantasolusiirto, suositeltava rokotussarja koostuu neljästä Prevenar 13 -annoksesta, kukin 0,5 ml. Perusrokotussarja koostuu kolmesta annoksesta, joista ensimmäinen annetaan 3–6 kuukauden kuluttua hematopoeettisesta kantasolusiirrosta. Perusrokotussarjassa annosväli on vähintään 1 kuukausi. Neljäs (tehoste)annos suositellaan annettavaksi 6 kuukauden kuluttua perussarjan kolmannelta annoksesta (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Rokote annetaan pistoksena lihakseen. Suositeltavat kohdat ovat pikkulapsilla ulomman reisilihaksen etu-yläosa (vastus lateralis) ja lapsilla ja aikuisilla olkavarren hartialihaksen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai difteriatoksoidille.

Kuten muidenkin rokotteiden antoa, Prevenar 13:n antamista tulee lykätä, jos rokotettavalla on akuutti, vakava kuumesairaus. Lievä infektio, esim. vilustuminen, ei kuitenkaan ole este rokottamiselle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Prevenar 13:a ei saa antaa suoneen.

Kuten kaikkien pistettävien rokotteiden antamisen yhteydessä, rokotettaessa käsillä on oltava asianmukainen hoito ja valvonta rokotuksen jälkeen esiintyvän harvinaisen anafylaktisen reaktion varalta.

Tätä rokotetta ei tule antaa lihaksen sisäisenä pistoksena henkilöille, joilla on trombosytopenia tai jokin hyuhtymishäiriö, joka olisi lihaksensisäisen injektion vasta-aihe, mutta voidaan antaa ihon alle jos odotettavissa oleva hyöty on selvästi suurempi kuin riskit (ks. kohta 5.1).

Prevenar 13 antaa suojaa vain rokotteen sisältämiä *Streptococcus pneumoniae* serotyyppejä vastaan. Prevenar 13 ei anna suojaa muita invasiivisia sairauksia, keuhkokuumetta tai välikorvatulehdusta aiheuttavia mikrobeja vastaan. Kuten muidenkin rokotteen kohdalla, myöskään Prevenar 13 ei välttämättä suojaa kaikkia rokotettuja kaikilta pneumokokkitaudeilta. Kysy oman maasi viimeisimmät epidemiologiset tiedot asianomaiselta kansalliselta organisaatiolta.

Vasta-ainevaste aktiivisessa immunisaatiossa saattaa olla heikentynyt henkilöillä, joilla immuunivaste on alentunut joko immunosuppressiivisen hoidon, synnynnäisen immuunivajeen, HIV-infektion tai muiden syiden takia.

Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoja on niukasti Prevenar 13:n käytöstä henkilöillä, jotka sairastavat sirppisoluanemiaa, joilla on HIV-infektio tai joille on tehty hematopoeettinen kantasolusiirto (ks. kohta 5.1). Turvallisuus- ja immunogeenisuustietoa Prevenar 13:sta immuunipuutteisilla henkilöillä (esim. maligniteetti tai nefroottinen oireyhtymä) ei ole vielä käytettävissä, joten rokotusta tulee harkita potilaskohtaisesti.

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden ja on periaatteessa natriumiton.

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Kliinisissä tutkimuksissa Prevenar 13 sai aikaan immuunivasteen kaikille sen sisältämille kolmelletoista serotyypille. Tehosteannoksen jälkeinen serotyyppi 3 immuunivaste ei ollut voimakkaampi kuin perussarjan jälkeen saavutettu immuunivaste. Tämän havainnon kliinistä merkitystä serotyyppi 3:n immunologisen muistin syntymisen osalta ei tiedetä (ks. kohta 5.1).

Toiminnallisia vasta-aineita (OPA-titteri $\geq 1:8$) serotyypeille 1, 3 ja 5 tuottaneiden henkilöiden osuus koehenkilöistä oli suuri, vaikka tittereiden geometriset keskiarvot olivatkin serotyypeille 1, 3 ja 5 matalammat kuin muille serotyypeille. Tämän havainnon kliinistä merkitystä suojatehoon ei tiedetä (ks. kohta 5.1).

7-valenttisen Prevenarin (kolmen annoksen perusrokotussarja) on niukan tiedon perusteella osoitettu indusoivan kelvollisen immuunivasteen sirppisoluanemiaa sairastavilla imeväisikäisillä. Näillä lapsilla rokotteen turvallisuusprofiili on samankaltainen kuin riskiryhmään kuulumattomilla todettu turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1).

Alle 2-vuotiaiden lasten tulee saada iänmukainen Prevenar 13 -rokotussarja (ks. kohta 4.2.). Konjugoidun pneumokokkirokotteen käyttö ei korvaa 23-valenttisten pneumokokkipolysakkaridirokotteen käyttöä ≥ 2 vuoden ikäisillä lapsilla, joilla on tietty sairaus (kuten sirppisoluanemia, asplenia, HIV-infektio, krooninen sairaus tai jotka ovat immuunipuutteisia), joka altistaa heidät saamaan *Streptococcus pneumoniae* aiheuttamia invasiivisia sairauksia. Riskiryhmään kuuluvien ≥ 24 -kuukauden ikäisten Prevenar 13:lla aiemmin rokotettujen lasten tulisi saada 23-valenttinen pneumokokkipolysakkaridirokote aina kun se katsotaan suositeltavaksi. Rokotettaessa 13-valenttisellä pneumokokkikonjugaattirokotteella (Prevenar 13) ja 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella tulee rokotusten välin olla vähintään 8 viikkoa. Siitä, aiheuttaako 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen antaminen rokottamattomille tai jo Prevenar 13-rokotteen saaneille lapsille jatkossa annettavien Prevenar 13 -annosten yhteydessä heikomman vasteen, ei ole tietoa.

Hyvin ennenaikaisina (≤ 28 raskausviikolla) syntyneiden lasten kohdalla tulee perusrokotussarjaa annettaessa huomioida mahdollinen apneariski ja tarve hengityksen seurantaan 48–72 tunnin ajan rokottamisesta. Apneariski on huomioitava erityisesti niillä lapsilla, joilla on anamnestisesti todettu

hengitysteiden kehittymättömyys. Näille lapsille rokottamisesta on erityistä hyötyä, joten rokottamisesta ei tule luopua eikä sitä tule siirtää.

Rokotteen serotyyppien välikorvatulehdusta vastaan antaman suojan odotetaan olevan pienempi kuin niiden antama suoja invasiivisia sairauksia vastaan. Koska välikorvatulehduksen aiheuttajia ovat monet muutkin organismit kuin rokotteen sisältämät pneumokokkiserotyypit, suojan välikorvatulehdusta vastaan odotetaan olevan vähäinen (ks. kohta 5.1).

Kun Prevenar 13 annetaan samanaikaisesti Infanrix hexa -rokotteen (DTPa-HBV-IPV/Hib) kanssa, kuumereaktioiden määrät ovat vastaavia kuin annettaessa Prevenar (7-valenttinen) samanaikaisesti Infanrix hexan kanssa (ks. kohta 4.8). Kun Prevenar 13 ja Infanrix hexa annettiin samanaikaisesti, havaittiin, että kouristuksia (joihin saattoi liittyä kuume) ja hypotonis-hyposesponsiivisia episodeja ilmoitettiin esiintyneen enemmän (ks. kohta 4.8).

Antipyreettihoito on aloitettava paikallisten hoitosuositusten mukaan lapsille, joilla on kouristussairauksia tai joilla on aikaisemmin esiintynyt kuumekouristuksia, sekä lapsille, jotka saavat samanaikaisesti kokosoluhinkuyskärokotteen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Prevenar 13:a voidaan antaa samanaikaisesti minkä tahansa seuraavan rokoteantigeenin kanssa, annettiinpa ne monovalenttisenä tai yhdistelmärokotteina: kurkkumätä, jäykkäkouristus, soluton tai kokosoluhinkuyskä, *Haemophilus influenzae* tyyppi b, inaktivoitu polio, hepatiitti B (ks. kohdasta 4.4 ohjeita Infanrix hexasta), meningokokkiseroryhmä C, tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko, vesirokko ja rotavirus.

Prevenar 13:a voidaan antaa myös 12–23 kuukauden iässä samanaikaisesti tetanustoksoidikantajaproteiiniin konjugoidun seroryhmät A, C, W ja Y sisältävän meningokokkirokotteen kanssa lapsille, jotka ovat saaneet iänmukaiset Prevenar 13 -rokotukset (paikallisten suositusten mukaisesti).

Markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa arvioitiin profylaktisesti annettujen antipyreettien (ibuprofeenin ja parasetamolin) vaikutusta Prevenar 13:n immuunivasteeseen. On viitteitä siitä, että imeväisikäisten perussarjan Prevenar 13 rokotusten yhteydessä profylaktisesti joko samanaikaisesti tai rokotuspäivän aikana annettu parasetamoli, saattaa heikentää immuunivastetta. Tehosteannoksen (annetaan 12 kuukauden iässä) vasteeseen antipyreeteillä ei ollut vaikutusta. Havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

6–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Tällä hetkellä ei ole olemassa tietoa rokotteen antamisesta samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa.

18–49 vuoden ikäiset aikuiset

Samanaikaisesta käytöstä muiden rokotteiden kanssa ei ole saatavissa tietoja.

50 vuotta täyttäneet aikuiset

Prevenar 13 voidaan antaa samanaikaisesti trivalentin inaktivoitujen kausi-influenssarokotteen (TIV) kanssa.

Kahdessa 50–59 ja 65 vuotta täyttäneillä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että Prevenar 13 voidaan antaa samanaikaisesti trivalentin inaktivoitujen influenssarokotteen kanssa. Vasteet kaikille kolmelle TIV-rokotteen antigeenille olivat vastaavat annettaessa TIV erikseen tai yhdessä Prevenar 13:n kanssa.

Kun Prevenar 13 annettiin samanaikaisesti TIV:n kanssa, immuunivasteet Prevenar 13:lle olivat heikkomat kuin silloin, kun tutkittaville annettiin pelkästään Prevenar 13. Samanaikaisella annolla ei kuitenkaan ollut pitkäaikaista vaikutusta vasta-ainetasoihin.

Kolmannessa, 50–93 vuotta täyttäneillä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa, osoitettiin, että Prevenar 13 voidaan antaa samanaikaisesti tetraivalentin inaktivoituneen kausi-influenssarokotteen (quadrivalent inactivated influenza vaccine, QIV) kanssa. Immuunivasteet kaikille neljälle QIV-kannalle olivat vertailukelpoisia, annettiinpa QIV samanaikaisesti Prevenar 13 kanssa tai yksinään.

Immuunivasteet Prevenar 13:lle olivat vertailukelpoisia, annettiinpa Prevenar 13 samanaikaisesti QIV:n kanssa tai yksinään. Kuten samanaikaisen trivalentin rokotteen antamisen yhteydessä, immuunivasteet joillekin pneumokokkiserotyypeille olivat heikkomat silloin, kun molemmat rokotteet annettiin samanaikaisesti.

Samanaikaista käyttöä muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

Injektoitavat rokotteet tulee aina antaa eri pistoskohtiin.

Prevenar 13:n ja 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen samanaikaista antoa ei ole tutkittu. Kliinisissä tutkimuksissa kun Prevenar 13 annettiin 1 vuoden kuluttua 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen annon jälkeen, immuunivasteet olivat heikkomat kaikille serotyypeille verrattuna vasteisiin tilanteessa, jossa Prevenar 13 annettiin tutkittaville, joita ei ollut aiemmin rokotettu 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

13-valenttisen pneumokokkikonjugaattirokotteen käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa tietoja. Tämän takia Prevenar 13:a tulee välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö 13-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoraa tai epäsuoraa lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Prevenar 13 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 ”Haittavaikutukset” mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Analyysi markkinoille tulon jälkeen ilmoitettujen haittavaikutusten määristä viittaa siihen, että kouristusten (joihin saattaa liittyä kuume) ja hypotonis-hyporesponsivisten episodien riski voi kasvaa, jos verrataan sekä Prevenar 13:a että Infanrix hexaa käyttäneitä ryhmiä vain Prevenar 13:a käyttäneisiin ryhmiin.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut tai myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset kaikkien ikäryhmien osalta on lueteltu elinjärjestelmittäin. Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on ilmoitettu esiintymistiheyden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä

seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Rokotteen turvallisuutta on arvioitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin 4 429 terveelle vähintään 6 viikon ikäiselle pikkulapselle ensimmäisenä rokotteen ja 11-16 kuukauden ikäiselle tehosteannoksena yhteensä 14 267 annosta. Kaikissa pikkulapsilla tehdyissä tutkimuksissa Prevenar 13:a annosteltiin samanaikaisesti rutiinisti käytettävien lastenrokotteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Turvallisuutta arvioitiin myös aikaisemmin rokottamattomilla 354 lapsella (iältään 7 kk - 5 vuotta).

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia 6 viikon – 5 vuoden ikäisillä lapsilla olivat pistoskohdan reaktiot, kuume, ärtyisyys, vähentynyt ruokahalu ja lisääntynyt ja/tai vähentynyt uni.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa pikkulapsille annettiin rokote 2, 3 ja 4 kuukauden iässä, vähintään 38 °C:een kuumeesta ilmoitettiin useammin pikkulapsilla, jotka saivat 7-valenttisen Prevenar-rokotteen samanaikaisesti Infanrix hexan kanssa (28,3–42,3 %), kuin pikkulapsilla, jotka saivat pelkän Infanrix hexa -rokotteen (15,6–23,1 %). 12–15 kuukauden iässä annetun tehosteannoksen jälkeen vähintään 38 °C:een kuumetta raportoitiin 50,0 %:lla pikkulapsista, jotka saivat 7-valenttisen Prevenarin ja Infanrix hexan samanaikaisesti verrattuna 33,6 %:iin pelkän Infanrix hexa -rokotteen saaneista pikkulapsista. Nämä reaktiot olivat pääosin kohtalaisia (enintään 39 °C) ja ohimeneviä.

Raportoitujen pistoskohdan reaktioiden määrä oli yli 12 kuukauden ikäisillä lapsilla suurempi kuin havaittujen reaktioiden määrä pikkulapsilla ensimmäisen Prevenar 13 -rokotussarjan aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Prevenar 13:n turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin Prevenarin. Seuraavat esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutuksiin, joita on todettu Prevenar 13:n kliinisissä tutkimuksissa:

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: Yliherkkyysoireet, ml. kasvojen turvotus, dyspnea, bronkospasmi

Hermosto:

Melko harvinainen: Kouristukset (ml. kuumekouristukset)

Harvinainen: Hypotonis-hyporesponsiivinen episodi (ohimenevä velttous)

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Vähentynyt ruokahalu

Yleinen: Oksentelu; ripuli

Iho ja ihonalainen kudos:

Yleinen: Ihottuma

Melko harvinainen: Urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: Kuume; ärtyisyys; mikä tahansa pistoskohdan eryteema, kovettuma/turvotus tai kipu/arkuus; uneliaisuus; huononaisuus

Pistoskohdan eryteema tai kovettuma/turvotus 2,5–7,0 cm (tehosteannoksen jälkeen ja vanhemmilla [2–5 vuoden ikäisillä] lapsilla)

Yleinen: Kuume > 39 °C; pistoskohdan liikkeen (kivusta johtuva) huononeminen; pistoskohdan eryteema tai kovettuma/turvotus 2,5–7,0 cm (pikkulasten rokotussarjan jälkeen)

Melko harvinainen: Pistoskohdan eryteema, kovettuma/turvotus > 7,0 cm; itku

Prevenar 13:lla todetut haittavaikutukset markkinoille tulon jälkeen

Vaikka Prevenar 13:lla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa lapsilla ei havaittu seuraavia haittavaikutuksia, niiden katsotaan olevan Prevenar 13:lla esiintyneitä haittavaikutuksia, koska niitä on raportoitu sen markkinoille tulon jälkeen. Koska nämä reaktiot ovat peräisin spontaaneista raporteista, niiden yleisyyttä ei osattu määrittää eikä niiden yleisyys näin ollen ole tiedossa.

Veri ja imukudos:

Lymfadenopatia (pistoskohdan alueella)

Immuunijärjestelmä:

Anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, ml. sokki; angioedeema

Iho ja ihonalainen kudos:

Erythema multiforme

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Pistoskohdan urtikaria; pistoskohdan dermatiitti; pistoskohdan kutina; ohimenevä punastumisreaktio

Lisätiedot erityisryhmistä:

Apnea keskosena (≤ 28. raskausviikolla) syntyneillä (ks. kohta 4.4).

6-17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Turvallisuutta on arvioitu 592 lapsella: 294 lapsella (iältään 5–10 vuotta), joille oli annettu vähintään yksi Prevenar-annos, sekä 298 lapsella (iältään 10–17 vuotta), jotka eivät olleet saaneet pneumokokkrokotetta.

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia 6-17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla olivat:

Hermosto:

Yleinen: Päänsärky

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Vähentynyt ruokahalu

Yleinen: Oksentelu; ripuli

Iho ja ihonalainen kudos:

Yleinen: Ihottuma; urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: Ärtäisyys; mikä tahansa pistoskohdan eryteema, kovettuma/turvotus tai kipu/arkuus; uneliaisuus; huonounisuus, pistoskohdan arkuus (liikerajoitus)

Yleinen: Kuume

Muita 6 viikon – 5 vuoden ikäisillä lapsilla havaittuja haittavaikutuksia voi esiintyä myös tähän ikäryhmään kuuluvilla lapsilla. Mahdollisesti pienestä otoskoosta johtuen niitä ei kuitenkaan esiintynyt.

Erityisryhmiä koskevaa lisätietoa

Sirppisoluanemiaa sairastavien tai HIV-infektoituneiden lasten ja nuorten tai niiden lasten ja nuorten, joille on tehty hematopoieettinen kantasolusiirto, haittavaikutuksien esiintymistiheydet ovat samanlaisia kuin terveillä ja lapsilla ja nuorilla, lukuun ottamatta päänsärkyä, oksentelua, ripulia, kuumetta, väsymystä, nivelkipua ja lihaskipua, jotka olivat sirppisoluanemiaa sairastavilla hyvin yleisiä.

18 vuotta täyttäneet aikuiset ja iäkkäät

Rokotteen turvallisuutta on arvioitu seitsemässä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 91 593 iältään 18–101-vuotiasta aikuista. Prevenar 13 -rokotetta sai 48 806 aikuista: 2 616 (5,4 %) 50–64-vuotiasta ja 45 291 (92,8 %) 65-vuotiasta tai sitä vanhempaa. Yhteen seitsemästä tutkimuksesta osallistui 18–49-vuotiaita aikuisia (n = 899), jotka saivat Prevenar 13 -rokotetta ja joita ei ollut aiemmin rokotettu 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella. Prevenar 13 -rokotteen saaneista 1 916 oli aiemmin rokotettu 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella vähintään 3 vuotta ennen tutkimusrokotteen antoa ja 46 890 ei ollut aiemmin saanut 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

Haittavaikutusten vähentymisen havaittiin liittyvän korkeampaan ikään, >65-vuotiailla aikuisilla (aiemmasta pneumokokkirokotusstatuksesta riippumatta) ilmoitettiin vähemmän haittavaikutuksia kuin nuoremmilla aikuisilla. Yleensä haittavaikutukset olivat yleisimpiä nuorimmilla, 18–29-vuotiailla, aikuisilla. Yleisyysluokat olivat yleisesti ottaen samanlaiset kaikissa ikäryhmissä oksentelua lukuun ottamatta, joka oli hyvin yleinen ($\geq 1/10$) 18–49-vuotiailla aikuisilla ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) kaikissa muissa ikäryhmissä, ja pyreksia oli erittäin yleinen 18–29-vuotiailla aikuisilla kaikissa muissa ryhmissä. Vakava pistoskohdan kipu/arkuus ja vaikea käsivarren liikerajoitus oli hyvin yleinen 18–39-vuotiailla aikuisilla ja yleinen kaikissa muissa ryhmissä.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset

Paikallisia reaktioita ja systeemisiä tapahtumia seurattiin päivittäin kunkin rokotuksen jälkeen kuudessa tutkimuksessa 14 vuorokauden ajan ja seitsemännessä tutkimuksessa 7 päivän ajan. Seuraavat esiintymistiheydet perustuvat haittavaikutuksiin, joita on todettu Prevenar 13:n kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: Vähentynyt ruokahalu

Hermosto:

Hyvin yleinen: Päänsärky

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleinen: Ripuli, oksentelu (18–49-vuotiailla aikuisilla)

Yleinen: Oksentelu (50 vuotta täyttäneillä aikuisilla)

Melko harvinainen: Pahoinvointi

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinainen: Yliherkkyysoireet, ml. kasvojen turvotus, dyspnea, bronkospasmi

Iho ja ihonalainen kudokset:

Hyvin yleinen: Ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleinen: Vilunväristykset; väsymys; pistoskohdan eryteema, pistoskohdan kovettuma/turvotus; pistoskohdan kipu/arkuus (vaikea pistoskohdan kipu/arkuus hyvin yleinen 18–39-vuotiailla aikuisilla); käsivarren liikerajoitus (vaikea käsivarren liikerajoitus hyvin yleinen 18–39-vuotiailla aikuisilla)

Yleinen: Kuume (hyvin yleinen 18–29-vuotiailla aikuisilla)

Melko harvinainen: Pistoskohdan alueella ilmenevä lymfadenopatia

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleinen: Nivelkipu; lihaskipu

Haittavaikutusten esiintymistiheyksissä ei kaiken kaikkiaan havaittu merkittäviä eroja, kun Prevenar 13 annettiin aiemmin polysakkaridirokotteella rokotetuille aikuisille.

Erityisryhmiä koskevaa lisätietoa

HIV-infektoituneilla aikuisilla haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat samanlaisia kuin ei HIV-infektoituneilla, lukuun ottamatta kuumetta ja oksentelua (hyvin yleisiä) ja pahoinvointia (yleinen).

Aikuisilla, joille on tehty hematopoieettinen kantasolusiirto, haittavaikutusten esiintymistiheydet olivat samanlaisia, lukuun ottamatta kuumetta ja oksentelua (hyvin yleisiä).

Joidenkin havaittujen systeemisten reaktioiden esiintyvyys oli suurempi, kun Prevenar 13 annettiin samanaikaisesti trivalentin inaktivoituneen influenssarokotteen kanssa verrattuna pelkän TIV-rokotteen antoon (päänsärky, vilunväristykset, ihottuma, vähentynyt ruokahalu, nivelkipu ja lihaskipu) tai pelkän Prevenar 13:n antoon (päänsärky, väsymys, vilunväristykset, vähentynyt ruokahalu ja nivelkipu).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Lapsilla Prevenar 13:n yliannostustapauksia on raportoitu. Ne on kuvattu toisiaan seuraavina annoksina, jotka on annettu suositeltua nopeammin edellisen annoksen jälkeen. Yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä samantapaisia kuin ne haittavaikutukset, joita on raportoitu annosteltaessa Prevenar 13:a lasten suositeltujen annostusten mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, pneumokokkrokotteet; ATC-koodi: J07AL02

Prevenar 13 sisältää samat 7 pneumokokkiserotyypin kapselin polysakkaridit (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) kuin Prevenar sekä lisäksi 6 muuta polysakkaridia (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Kaikki Prevenar 13:n sisältämät polysakkaridit on konjugoitu CRM₁₉₇ -kantajaproteiiniin.

Tautitaakka

6 viikon – 5 vuoden ikäiset lapset

Euroopassa ennen Prevenarin markkinoille tuloa suoritetun serotyypiseurannan perusteella Prevenar 13:n arvioidaan (maasta riippuen) kattavan 73–100 % niistä serotyypeistä, jotka aiheuttavat invasiivisia pneumokokkisairauksia (IPD) alle 5-vuotiailla lapsilla. Tässä ikäryhmässä serotyypit 1, 3, 5, 6A, 7F ja 19A aiheuttavat 15,6 % – 59,7 % invasiivisista tartunnoista maasta, tutkimusajanjaksosta ja Prevenarin käytöstä riippuen..

Akuutti välikorvatulehdus (AOM) on yleinen lapsuusajan sairaus, jonka aiheuttajia on useita. Bakteerien arvioidaan olevan syynä 60–70 %:ssa kliinisistä välikorvatulehdustapahtumista. *S. pneumoniae* on maailmanlaajuisesti eräs yleisimmistä välikorvatulehduksen aiheuttajista.

Prevenar 13:n arvioidaan kattavan yli 90 % mikrobilääkeresistenttiä invasiivista pneumokokkisairautta aiheuttavista serotyypeistä.

6–17 vuoden ikäiset lapset ja nuoret

Pneumokokkisairauksien ilmaantuvuus 5–17 ikäisillä lapsilla ja nuorilla on matala. Sairastavuuden ja kuolleisuuden riski on suurempi niillä, joilla on perussairauksia.

18 vuotta täyttäneet aikuiset ja iäkkäät

Yleisin aikuisilla esiintyvä pneumokokkitauti on keuhkokuume.

Kotisyntyisen keuhkokuumeen (CAP) ja invasiivisen pneumokokkitaudin (IPD) raportoitu ilmaantuvuus vaihtelee Euroopassa maittain. Ilmaantuvuus lisääntyy 50 vuotta täyttäneillä aikuisilla ja on suurin yli 65-vuotiailla. *S. pneumoniae* on yleisin kotisyntyisen keuhkokuumeen aiheuttaja, ja sen arvioidaan aiheuttavan noin 30 % kaikista kehittyneissä maissa tavattavista aikuisten sairaalahoitoa vaativista kotisyntyisistä keuhkokuumetapauksista.

Baktereeminen keuhkokuume (noin 80 % aikuisten invasiivisista pneumokokkitautitapauksista), baktereemia ilman infektiotokusta ja aivokalvotulehdus ovat yleisimmät invasiiviset pneumokokkitaudit aikuisilla. Seurantatietojen perusteella, Prevenarin käyttöönoton jälkeen ennen Prevenar 13:n käyttöönottoa, Prevenar 13:n sisältämät pneumokokkiserotyypit saattavat aiheuttaa (maasta riippuen) ainakin 50–76 % aikuisten invasiivisista pneumokokkitautitapauksista.

Kotisyntyisen keuhkokuumeen (CAP) ja invasiivisen pneumokokkitaudin (IPD) riski kasvaa myös aikuisilla, joilla on krooninen perussairaus, erityisesti anatominen tai toiminnallinen asplenia, diabetes mellitus, astma, krooninen sydän- ja verisuonitauti tai krooninen keuhko-, munuais- tai maksasairaus. Riski on suurin immuunipuutteisilla potilailla, kuten niillä, joilla on pahanlaatuinen veritauti tai HIV-infektio.

Prevenar 13:n kliiniset immunogeenisuustutkimukset lapsilla ja nuorilla

Prevenar 13:n tehoa invasiivisessa pneumokokkisairaudessa (IPD) ei ole tutkittu. Maailman terveysjärjestön (WHO) suosituksen mukaisesti IPD:ltä suojaavan tehon arviointi lapsilla perustuu sekä Prevenarin että Prevenar 13:n yhteisen seitsemän serotyypin immuunivasteiden vertailuun. Näiden seitsemän serotyypin suojateho on osoitettu Prevenarilla (Prevenarin (7-valenttisen) teho lapsilla, katso alla). Immuunivaste muille 6 serotyypille on myös mitattu.

Tutkimus Prevenar 13 -valmisteella, joka sisältää säilytysainetta (2-fenoksietanolia, 2-PE)

Säilytysainetta (2-PE) sisältävän moniannospakkauksessa olevan Prevenar 13 -valmisteen turvallisuutta ja immunogeenisuutta verrattiin säilytysaineettomaan Prevenar 13 -valmisteeseen antamalla niitä terveille pikkulapsille 8, 12 ja 16 viikon iässä (molemmissa ryhmissä 250 lasta).

Immuunivasteita verrattiin käyttämällä vertailukelpoisuutta osoittavia kriteereitä, mukaan lukien prosentuaalista lukumäärää potilaita, joilla seerumin serotyypispesifinen IgG-pitoisuus oli $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, ja IgG-pitoisuuksien geometrinen keskiarvojen vertailua (GMC) yhden kuukauden kuluttua rokotussarjan jälkeen. Lisäksi vertailtiin toiminnallisten vasta-ainetittereiden (OPA) geometrisia keskiarvoja (GMT-arvoja) niiden tutkittavien välillä, jotka saivat säilytysainetta (2-PE) sisältävää tai säilytysaineetonta Prevenar 13 -rokotetta.

Vertailukelpoisuus kaikille 13 serotyypille osoitettiin niiden tutkittavien osalta, joiden IgG-pitoisuus oli $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ (alempi 97,5 %:n luottamusvälin raja rokoteryhmissä $0,35 \mu\text{g/ml}$ vasteen saaneiden osuuden erolle oli $> -10 \%$). Lisäksi kaikki 13 serotyyppiä täyttivät ennalta määritellyt IgG GMC -pitoisuuksien vertailukelpoisuus kriteerit (alempi 97,5 %:n luottamusvälin raja GMC-suhteelle [GMR] oli yli 0,5).

Vastaavasti toiminnallisten vasta-aineiden (OPA) tittereiden GMT-arvot olivat samankaltaisia molemmissa ryhmissä, lukuun ottamatta serotyyppiä 3 ja serotyyppiä 18C. Serotyyppi 3 oli alempi ja serotyyppi 18C korkeampi ryhmässä, joka sai säilytysainetta (2-PE) sisältävää Prevenar 13 -valmistetta.

Tutkimukset Prevenar 13 -valmisteella, joka ei sisällä säilytysainetta

Immuunivasteet lapsilla kolmen annoksen perusrokotussarjan jälkeen

Kliinisiä tutkimuksia, joissa on käytetty useita rokotusaikatauluja, on tehty useissa Euroopan maissa ja Yhdysvalloissa, mukaan lukien kaksi satunnaistettua vertailukelpoisuutta osoittavaa (non-inferiority) tutkimusta (Saksa[006]; rokotukset 2, 3 ja 4 kuukauden iässä. Yhdysvallat [004]; rokotukset 2, 4 ja 6 kuukauden iässä.). Näissä kahdessa tutkimuksessa immuunivasteita verrattiin käyttämällä vertailukelpoisuutta osoittavia kriteereitä, ml. prosentuaalista lukumäärää potilaita, joilla seerumin serotyypispesifisten polysakkaridivasta-aineiden IgG-pitoisuus oli $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ yhden kuukauden kuluttua perusrokotussarjan jälkeen, IgG:n pitoisuuksien geometrisen keskiarvojen vertailu (GMC, ELISA-menetelmällä mitattuna) ja toiminnallisten vasta-ainetittereiden (OPA) vertailu Prevenar 13:a ja Prevenaria saaneiden potilaiden välillä. Prevenar 13:n kuuden uuden serotyypin osalta näitä arvoja verrattiin alimpaan vasteeseen, joka mitattiin Prevenaria saaneilla potilailla.

Tutkimuksen 006 immuunivasteiden vertailukelpoisuuden (non-inferiority) vertailu, joka perustuu niiden lasten osuuteen, joiden IgG polysakkaridi vasta-ainepitoisuudet olivat $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, on esitetty taulukossa 1. Tutkimuksessa 004 tulokset olivat samankaltaiset. Prevenar 13:n vertailukelpoisuus (alempi 95 %:n luottamusraja rokotteen väliselle erolle oli $> -10 \%$) osoitettiin kaikille seitsemälle

yhteiselle serotyypille lukuun ottamatta serotyyppiä 6B (tutkimukset 006 ja 004) sekä 9V (tutkimus 004). Kaikki seitsemän rokotteille yhteistä serotyyppiä täyttivät ennalta määritellyt geometriset IgG ELISA pitoisuuksien vertailukelpoisuuskriteerit. Prevenar 13 sai aikaan Prevenarilla aikaansaatuun vasta-ainepitoisuuksien kanssa samanveroiset, vaikka hieman alemmat, vasta-ainepitoisuudet yhteisille serotyypeille. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tutkimuksessa 006 vertailukelpoisuus osoitettiin kuudelle uudelle serotyypille. Vertailukelpoisuus perustuu niiden lasten osuuteen, joiden vasta-ainepitoisuudet olivat ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ sekä geometristen IgG ELISA pitoisuuksien vertailuun. Tutkimuksessa 004 vertailukelpoisuus osoitettiin viidelle kuudesta uudesta serotyypistä serotyyppiin 3 ollessa poikkeus. Seerumin IgG ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ pitoisuus serotyypille 3 mitattiin 98,2 %:lla rokotetuista (tutkimus 006) ja 63,5 %:lla rokotetuista (tutkimus 004).

Taulukko 1: $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ IgG vasta-ainepitoisuuden saavuttaneiden lasten prosenttiosuuksien vertailu kuukausi kolmen rokotusannoksen jälkeen – tutkimus 006			
Serotyyppit	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valenttinen Prevenar % (N=277-279)	Ero (95 % CI)
Prevenarin (7-valenttinen) serotyypit			
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:n lisäserotyypit			
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)

*Tutkimuksessa 006 Prevenarin serotyyppi, jolle saatiin prosentuaalisesti harvimminkin vastetta (87.1 %), oli serotyyppi 6B

Tutkimuksissa 004 ja 006 Prevenar 13:lla saatiin toiminnallisia vasta-aineita kaikille 13:lle serotyypille. Seitsemän yhteisen serotyyppiin osalta ei ryhmien välillä ollut eroa niiden rokotettujen osuuksissa, joiden vasta-aineiden OPA-titteri oli $\geq 1:8$. Kuukausi perussarjan rokotusten jälkeen $\geq 1:8$ OPA-titteri kaikille seitsemälle yhteiselle serotyypille mitattiin yli 96 %:lla (tutkimus 006) ja yli 90 %:lla (tutkimus 004) Prevenar 13:a saaneista.

$\geq 1:8$ OPA-titteri mitattiin kaikille kuudelle lisäserotyypille 91,4 %:lla (tutkimus 004) ja 100 %:lla (tutkimus 006) Prevenar 13:a saaneista kuukausi kolmen rokotusannoksen jälkeen. Toiminnallisten vasta-aineiden (OPA) tittereiden geometriset keskiarvot serotyypeille 1, 3 ja 5 olivat alemmat kuin muille serotyypeille. Havainnon kliinistä merkitystä tehoon ei tunneta.

Immuunivasteet lapsilla kahden annoksen perusrokotusohjelman jälkeen

Kahden annoksen immunogeenisuus pikkulapsilla on dokumentoitu neljässä tutkimuksessa. Niiden pikkulasten osuus, joilla pneumokokkikapselipolysakkaridin IgG-vasta-ainepitoisuus oli yhden kuukauden kuluttua toisesta annoksesta ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$, vaihteli 79,6 % ja 98,5 %:n välillä 11:llä serotyypillä 13:sta. Pienempi osa pikkulapsista saavutti vasta-ainepitoisuuden kynnysarvon $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ serotyypille 6B (27,9 % - 57,3 %) ja 23F (55,8 % - 68,1 %) kaikissa tutkimuksissa, joissa rokotusaikataulu oli 2 ja 4 kuukautta, verrattuna tutkimuksiin, joissa rokotusaikataulu oli 3 ja 5

kuukautta (serotyyppi 6B 58,4 % ja serotyyppi 23F 68,6 %). Tehosteannoksen jälkeen kaikilla rokotteiden serotyypeillä, myös 6B ja 23F, saavutettiin immuunivaste, joka osoittaa kahden annoksen perussarjan riittäväksi ensiannosteluksi (priming). Isossa-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa Prevenarilla rokotetuilla ja Prevenar 13:lla rokotetuilla toiminnalliset vasta-ainevasteet (OPA) olivat verrannollisia keskenään kaikilla serotyypeillä, ml. 6B ja 23F, kahden annoksen perusrokotussarjan jälkeen kahden ja neljän kuukauden iässä sekä tehosteannoksen jälkeen 12 kuukauden iässä. Prevenar 13:a saaneista $\geq 1:8$ OPA-titteri mitattiin vähintään 87 %:lla perussarjan jälkeen ja vähintään 93 %:lla tehosteannoksen jälkeen. OPA-tittereiden geometriset keskiarvot serotyypeille 1, 3 ja 5 olivat matalammat kuin muilla serotyypeillä. Havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tehosteannosten vasteet lapsilla kahden ja kolmen annoksen perusrokotussarjan jälkeen

Kaikkien 13:n serotyypin vasta-ainepitoisuudet nousivat tehosteannoksen jälkeen verrattuna pitoisuuksiin, jotka mitattiin ennen tehosteannosta. Tehosteannoksen jälkeiset vasta-ainepitoisuudet olivat 12 serotyypillä suuremmat kuin ne, jotka saavutettiin lasten perusrokotussarjalla, mikä osoittaa ensiannoksen riittävyden (immunologisen muistin syntyminen). Serotyypin 3 kohdalla immuunivaste tehosteannoksen jälkeen ei ylittänyt perusrokotussarjan vastetta. Serotyyppi 3:n immunologisen muistin syntymisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Vasta-ainevasteet tehosteannoksille olivat verrannolliset kahden tai kolmen annoksen perusrokotussarjan jälkeen kaikilla 13 serotyypillä.

7 kuukauden – 5-vuoden ikäisillä lapsilla ikään sopivat kiinniottorokotukset (ks kohta 4.2) saavat aikaan kullekin 13:lle serotyypille kapselipolysakkaridi-IgG vasta-ainevasteen, joka on vähintään verrannollinen pikkulapsilla kolmen annoksen perusrokotussarjalla aikaansaatuun vasteeseen.

Vasta-aineiden pysyvyyttä ja immunologista muistia arvioitiin tutkimuksessa, jossa terveille lapsille annettiin kerta-annos Prevenar 13 -rokotetta vähintään 2 vuotta sen jälkeen, kun heille oli annettu joko 4 annosta Prevenar-rokotetta, pikkulapsille annettava Prevenar-rokotteen kolmen annoksen rokotussarja ja sen jälkeen Prevenar 13 -rokote 1-vuotiaana tai 4 annosta Prevenar 13 -rokotetta.

Keskimäärin 3,4-vuotiailla lapsilla kerta-annos Prevenar 13 -rokotetta sai aikaan voimakkaan vasta-ainevasteen sekä Prevenarin että Prevenar 13:n sisältämille 7 yhteiselle että Prevenar 13 -rokotteen 6 lisäserotyypille riippumatta lasten aiemmin saamista Prevenar- tai Prevenar 13 -rokotteista.

7-valenttinen Prevenar-rokote tuli markkinoille vuonna 2000. Tämän jälkeen pneumokokkisairauksien seurannasta kerätyt tiedot eivät ole osoittaneet, että Prevenarin lapsuusiässä aikaansaama immuniteetti häviäisi ajan kuluessa.

Ennenaikaisesti syntyneet

2, 3, 4 ja 12 kuukauden iässä annetun Prevenar 13:n turvallisuus ja immunogeenisuus arvioitiin 100 keskosella (keskimääräinen arvioitu gestaatioikä 31 viikkoa; vaihteluväli 26–36 viikkoa), vertaamalla turvallisuuteen ja immunogeenisuuteen 100:lla täysiaikaisena syntyneellä lapsella (keskimääräinen arvioitu gestaatioikä 39 viikkoa; vaihteluväli 37–42 viikkoa).

Immunogeenisyyttä arvioitiin vertaamalla niiden lasten osuuksia ennenaikaisesti syntyneistä ja täysiaikaisina syntyneistä, jotka saavuttivat pneumokokkipolysakkaridia sitovien IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuden $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ kuukauden kuluttua perusrokotussarjan antamisesta. Samaa vertailua käytettiin WHO:n ohjeistuksen mukaan Prevenar 13:n ja Prevenarin immunogeenisuuden vertailuun.

Kuukauden kuluttua imeväisikäisten perusrokotussarjan jälkeen ennenaikaisesti syntyneiden ryhmässä yli 85 % saavutti $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$:n kynnyksarvon pneumokokkipolysakkaridia sitovien IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuudessa poikkeuksena vasta-aineet serotyypeille 5 (71,7 %), 6A (82,7 %), ja 6B (72,7 %). Näille kolmelle serotyypille vasteen saaneita oli ennenaikaisesti syntyneiden ryhmässä huomattavasti vähemmän kuin täysiaikaisena syntyneiden lasten ryhmässä. Noin kuukausi toisella

ikävuodella annetun annoksen jälkeen > 97 % kunkin ryhmän lapsista saavutti vasta-ainepitoisuuden kynnsarvon lukuun ottamatta serotyyppiä 3 (71 % ennenaikaisesti syntyneiden kohdalla ja 79 % täysiaikaisina syntyneiden lasten kohdalla). Ei tiedetä syntykö ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla immunologinen muisti kaikille serotyypeille. Serotyyppispesifisten IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuksien geometriset keskiarvot (GMC) olivat yleensä pienemmät ennenaikaisesti syntyneillä kuin täysiaikaisina syntyneillä lapsilla.

Perusrokotussarjan jälkeen OPA-tittereiden geometriset keskiarvot (GMT) olivat samankaltaisia ennenaikaisesti syntyneillä ja täysiaikaisilla lapsilla lukuun ottamatta serotyyppiä 5, jonka titterit olivat alhaisemmat ennenaikaisesti syntyneillä. Neljän serotyypin (4, 14, 18C ja 19F) OPA GMT:t olivat toisella ikävuodella saadun tehosteannoksen jälkeen samankaltaiset tai alemmat kuin perusrokotussarjan jälkeen. Samaan aikaan ennenaikaisesti syntyneillä oli kuudelle kolmestatoista serotyypistä (1, 3, 5, 7F, 9V ja 19A) tilastollisesti merkitsevästi korkeammat OPA GMT:t verrattuna täysiaikaisten lasten OPA GMT:hin kymmenelle kolmestatoista serotyypistä (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ja 23A).

Lapset (1–5-vuotiaat), jotka ovat saaneet täyden rokotussarjan Prevenar-rokotteella(7-valenttinen)

Sen jälkeen kun (1–5-vuotiaille) lapsille, joiden katsotaan saaneen täyden rokotussarjan 7-valenttisella Prevenar-rokotteella (joko kahden tai kolmen rokotteen perussarja ja tehosteannos), annettiin kerta-annos Prevenar 13 -rokotetta, niiden lasten osuus, joiden saavuttama seerumin IgG-pitoisuus oli $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$ ja OPA-titteri $\geq 1:8$, oli vähintään 90 %. Rokotteen kuudesta lisäserotyypistä kolmen kohdalla (serotyypit 1, 5 ja 6A) IgG-luokan vasta-aineiden pitoisuuksien geometriset keskiarvot (GMC) ja toiminnallisten vasta-aineiden tittereiden geometriset keskiarvot (OPA GMT) olivat pienemmät kuin lapsilla, joille oli aiemmin annettu vähintään yksi Prevenar 13 -rokoteannos. Näiden pienempien GMC- ja GMT-arvojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Aiemmin rokottamattomat lapset (12–23 kk)

Rokottamattomilla 12–23 kuukauden ikäisillä lapsilla tehdyt tutkimukset 7-valenttisella Prevenarilla osoittivat, että 2 annoksella saatiin seerumin IgG-pitoisuudet serotyypeille 6B ja 23F vastaamaan pikkulasten kolmen annoksen rokotesarjan aikaansaamia pitoisuuksia.

5–17-vuotiaat lapset ja nuoret

Prevenar 13 annettiin avoimessa tutkimuksessa 592 terveelle lapselle ja nuorelle (astmaa sairastavat 17,4 % mukaan lukien), jotka olivat saattaneet altistua pneumokokki-infektioille. Tutkimuksessa immuunivaste kehittyi kaikille 13 serotyypille. Prevenar 13 annettiin kerta-annoksena 5–10-vuotiaille, jotka oli aiemmin rokotettu vähintään yhdellä Prevenar-annoksella. Prevenar 13:a annettiin yksi annos myös niille 10–17-vuotiaille, joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella.

Sekä 5–10-vuotiaiden lasten että 10–17-vuotiaiden nuorten seerumin IgG vasta-ainevaste Prevenar 13:lle oli vertailukelpoinen (non-inferior) Prevenar 7:lla saadun immuunivasteen kanssa molemmissa rokotteissa olevien 7 serotyypin osalta. Prevenar 13:ssa olevien 6 lisäserotyypin aikaansaama vaste sekä 5–10-vuotiailla lapsilla että 10–17-vuotiailla nuorilla oli vertailukelpoinen immuunivasteen kanssa, joka saatiin neljännen annoksen jälkeen pikkulapsilla, jotka rokotettiin 2, 4, 6 ja 12-15 kuukauden ikäisinä.

Kuukauden kuluttua rokotuksesta 10–17-vuoden ikäisillä nuorilla OPA GMT:t olivat vertailukelpoiset 5–10-vuoden ikäisten lasten vastaavan ajankohdan OPA GMT:n kanssa kahdelletoista rokotteen sisältämästä kolmestatoista serotyypistä. Serotyypille 3 OPA GMT:t eivät olleet vertailukelpoiset.

Immuunivaste ihon alle annostelun jälkeen

Prevenar 13:n annostelua ihon alle arvioitiin ei-vertailevassa tutkimuksessa, jossa 185 tervettä japanilaista imeväistä ja lasta saivat neljä annosta 2, 4, 6 ja 12-15 kuukauden iässä. Tutkimus osoitti,

että siedettävyys ja immunogeenisuus olivat yleisesti verrattavissa sellaisissa tutkimuksissa saatuihin tuloksiin, joissa antotapana oli annostelu lihakseen.

Prevenar 13:n vaikuttavuus

Invasiivinen pneumokokkitauti

Public Health Englandin julkaisema aineisto osoitti, että neljä vuotta sen jälkeen kun Prevenar otettiin käyttöön imeväisillä kahden annoksen perussarjana ja toisen elinvuoden aikana annettavana tehosteannoksena, Englannissa ja Walesissa rokotteen sisältämien 7 serotyypin aiheuttamien tautien ilmaantuvuus laski 98 % (95 %:n luottamusväli 95; 99) rokotuskattavuuden ollessa 94 %.

Myöhemmin, neljä vuotta sen jälkeen kun rokotteeksi oli vaihdettu Prevenar 13, Prevenarin sisältämien 7 serotyypin aiheuttamien invasiivisten pneumokokkitautien (IPD) ilmaantuvuus laski edelleen 76–91 %; 76 % alle 2-vuotiailla lapsilla ja 91 % 5–14-vuotiailla lapsilla. Serotyyppikohtainen lasku kunkin Prevenar 13:n sisältämän 5 lisäserotyypin osalta (serotyypin 5 aiheuttamia IPD-tapauksia ei havaittu) on esitetty ikäryhmittäin taulukossa 2. Lasku vaihteli 68 %:sta (serotyypillä 3) 100 %:iin (serotyypillä 6A) alle 5-vuotiailla lapsilla. Ilmaantuvuuden havaittiin laskeneen merkittävästi myös vanhemmissa ikäryhmissä, joissa ei ollut rokotettu Prevenar 13:lla (epäsuora vaikutus).

Taulukko 2: Invasiivisten pneumokokkitautien (IPD) serotyyppikohtaiset tapausmäärät ikäryhmittäin ja ilmaantuvuuden lasku vuosina 2013/14 verrattuna vuosiin 2008/09-2009/10 (2008/10) Englannissa ja Walesissa									
	ikä < 5 vuotta			ikä 5–64 vuotta			ikä ≥ 65 vuotta		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Ilmaantuvuuden lasku % (95 %:n CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Ilmaantuvuuden lasku % (95 %:n CI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	Ilmaantuvuuden lasku % (95 %:n CI*)
Prevenar 13:n kattamat lisäserotyypit									
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 %)**

- § Korjattu seuraavien tekijöiden mukaan: serotyyppitettyjen näytteiden osuus, puuttuva ikä, vuosien 2009/10 kanssa verrattu nimittäjä ja invasiivisten pneumokokkisairauksien kokonaisilmaantuvuuden trendi vuosiin 2009/10 asti (jonka jälkeen trendikorjausta ei käytetty).
- * 95 %:n luottamusväli, joka on laajennettu Poissonin jakaumasta perustuen ylihajontaan 2,1, joka on todettu vuosien 2000–06 Prevenarin käyttöönnottoa edeltävien kaikkien IPD-tietojen mallinnuksesta.
- ** $p < 0,005$ kattaa 6A:n, jolle $p = 0,002$

Välikorvatulehdus

Julkaistussa tutkimuksessa, joka suoritettiin Israelissa rokote annettiin kahden annoksen perussarjana ja tehosteannoksena toisen elinvuoden aikana. Prevenar 13 :n teho dokumentoitiin populaatiopohjaisella aktiivisella seurantajärjestelmällä. Seurannassa viljeltiin israelilaisten välikorvatulehdusta sairastavien alle 2-vuotiaiden lasten tärykalvopistolla otettu välikorvaneste.

Prevenarin ja myöhemmin Prevenar 13:n käyttöönnoton jälkeen välikorvatulehduksen ilmaantuvuus laski 2,1 tapauksesta 0,1 tapaukseen 1000 lasta kohti (95 %) Prevenarin sisältämien serotyyppien ja serotyypin 6A osalta ja 0,9 tapauksesta 0,1 tapaukseen 1000 lasta kohti (89 %) Prevenar 13:n sisältämien lisäserotyyppien 1, 3, 5, 7F ja 19A osalta. Pneumokokkien vuosittainen ilmaantuvuus välikorvatulehduksessa laski 9,6 tapauksesta 2,1 tapaukseen 1000 lasta kohti (78 %) heinäkuun 2004 (ennen Prevenarin käyttöönnottoa) ja heinäkuun 2013 (Prevenar 13:n käyttöönnoton jälkeen) välisenä aikana.

Keuhkokuume

Ranskassa tehdyssä havainnoivassa monikeskustutkimuksessa, jossa verrattiin ajanjaksoja ennen vaihtoa Prevenarista Prevenar 13:een ja sen jälkeen, kaikkien kotisyntyisten keuhkokuumeetapausten (CAP) määrä laski ensiapupoliklinikoilla 16 % (2060 tapauksesta 1725 tapaukseen) 1 kuukauden–15 vuoden ikäisillä lapsilla. Lasku oli 53 % (167 tapauksesta 79 tapaukseen) ($p < 0,001$) CAP-tapauksissa, joihin liittyi pleuraeffuusio, ja 63 % (64 tapauksesta 24 tapaukseen) ($p < 0,001$) mikrobiologisesti vahvistetuissa pneumokokki-CAP-tapauksissa. Toisena vuonna Prevenar 13:n käyttöönnoton jälkeen Prevenar 13 -rokotteen sisältämien 6 lisäserotyypin aiheuttamien CAP-tapausten kokonaismäärä laski 74 % (27:stä 7:ään isolaattiin).

Lasku kaikkien keuhkokuumeetapausten määrässä näkyi selvimmin nuoremmista rokotetuissa ikäryhmissä. Alle 2-vuotiaiden ikäryhmässä tapausten määrä laski 31,8 % (757 tapauksesta 516 tapaukseen) ja 2-5-vuotiaiden ikäryhmässä tapausten määrä laski 16,6 % (833 tapauksesta 695 tapaukseen). Vanhemmissa, pääosin rokottamattomissa, ikäryhmissä (yli 5-vuotiaat) ilmaantuvuus ei muuttunut tutkimuksen aikana.

Etelä-Israelissa dokumentoitiin jatkuvalla seurantajärjestelmällä (2004–2013) Prevenarin ja myöhemmin Prevenar 13:n vaikutus alle 5-vuotiaiden lasten CAP-tapauksiin, kun rokote annettiin kahden annoksen perussarjana ja tehosteannoksena toisen elinvuoden aikana. Alveolaarisesta CAP:stä johtuvien poliklinikkakäyntien määrä laski 68 % (95 %:n luottamusväli 73; 61) ja sairaalahoitokertojen määrä laski 32 % (95 %:n luottamusväli 39; 22) Prevenar 13:n käyttöönnoton jälkeen verrattuna Prevenarin käyttöönnottoa edeltävään ajanjaksoon.

Vaikutus nenänielukantajuuteen

Ranskassa toteutetussa seurantatutkimuksessa, johon osallistui äkilliseen välikorvatulehdukseen sairastuneita lapsia, arvioitiin nenänielukantajuuden muutoksia pneumokokkiserotyypeissä 7-valenttisen Prevenar-rokotteen ja myöhemmin Prevenar 13 -rokotteen antamisen jälkeen. Prevenar 13 vähensi merkittävästi nenänielukantajuutta kuuden lisäserotyypin osalta yhteensä (ja serotyypin 6C osalta) sekä yksittäisten serotyyppien 6C, 7F, 19A osalta Prevenar-rokotteeseen verrattuna. Kantajuuden vähenemistä nähtiin myös serotyyppi 3:n osalta (2,5 % tapauksista vs. 1,1 %, $p=0,1$). Serotyyppien 1 ja 5 osalta ei esiintynyt kantajuutta.

Pneumokokkikonjuugaattirokotteiden vaikutusta nenänielukantajuuteen tutkittiin Israelissa toteutetussa satunnaistetussa, kaksoisokkoutetussa tutkimuksessa, jossa pikkulapset saivat joko Prevenar 13 –rokotteen tai 7-valenttisen Prevenar-rokotteen 2, 4, 6 ja 12 kuukauden iässä. Prevenar 13 vähensi merkittävästi uusia nenänielukantajuuksia kuuden lisäserotyypin osalta yhteensä (ja serotyypin 6C osalta) sekä yksittäisten serotyyppien 1, 6A, 6C, 7F, 19A osalta Prevenar-rokotteeseen verrattuna. Kantajuuden vähenemistä ei havaittu serotyyppi 3:n osalta. Serotyypin 5:n osalta kantajuuden vaikutusta ei voinut arvioida kantajuuden harvinaisuuden takia. Seitsemästä yhteisestä serotyypistä kuuden serotyypin kohdalla todettu nenänielukantajuus oli samankaltainen molemmissa rokoterhyhmissä, serotyyppi 19F:lle esiintyi merkittävä kantajuuden väheneminen. Tässä tutkimuksessa osoitettiin useille antibiooteille ei-herkkien *S. pneumoniae* -serotyyppien 19A, 19F ja 6A kantajuuden väheneminen. Kantajuuden väheneminen vaihteli 34 %:sta 62 %:iin serotyypistä ja antibiootista riippuen.

Prevenarin (7-valenttisen rokotteen) suojateho lapsilla

7-valenttisen Prevenarin tehoa on arvioitu kahdessa suuressa tutkimuksessa - Northern California Kaiser Permanente (NCKP) -tutkimuksessa ja suomalaisessa välikorvatulehdustutkimuksessa (FinOM). Molemmat tutkimukset olivat satunnaistettuja, kaksoisokkoutettuja, aktiivikontrolloituja tutkimuksia, joissa pikkulapset satunnaistettiin saamaan joko Prevenaria tai vertailurokotetta (NCKP, meningokokki-seroryhmä C CRM-konjugaatti [MnCC] -rokote; FinOM, hepatiitti B -rokote) neljän annoksen sarjana 2, 4, 6 ja 12-15 kuukauden iässä. Näissä tutkimuksissa saadut tehoa (invasiivisessa pneumokokkisairaudessa, keuhkokuumeessa ja akuutissa välikorvatulehduksessa) koskevat tulokset on esitetty alla (taulukko 3).

Taulukko 3: Yhteenveto 7-valenttisen Prevenar –rokotteen tehosta¹			
	N	teho²	95 % CI
NCKP: rokoteserotyyppien aiheuttama invasiivinen tauti ³	30,258	97 %	85; 100
NCKP: Kliininen keuhkokuume, jossa epänormaali röntgenlöydös	23,746	35 %	4; 56
NCKP: Äkillinen välikorvatulehdus (AOM) ⁴	23,746		
Kaikki tapaukset		7 %	4; 10
Toistuva välikorvatulehdus (3 tapausta 6 kuukaudessa tai 4 tapausta vuoden aikana)		9 %	3; 15
Toistuva välikorvatulehdus (5 tapausta 6 kuukaudessa tai 6 tapausta vuoden aikana)		23 %	7; 36
Ilmastointiputkien laitto (tympanostomia)		20 %	2; 35
FinOM: äkillinen välikorvatulehdus	1,662		
Kaikki tapaukset		6 %	-4; 16
Kaikki pneumokokin aiheuttamat välikorvatulehdukset		34 %	21; 45
Rokoteserotyyppien aiheuttamat välikorvatulehdukset		57 %	44; 67
¹ Per protocol			
² Rokotteen teho			
³ Lokakuusta 1995 huhtikuun 20. päivään 1999 ⁴ Lokakuusta 1995 huhtikuun 30. päivään 1998			

7-valenttisen Prevenarin vaikuttavuus

7-valenttisen Prevenarin vaikuttavuutta (sekä suora että epäsuora vaikutus) pneumokokkisairautta vastaan on arvioitu lapsilla kolmen annoksen ja kahden annoksen perussarjalla, joista kumpaankin kuului tehosteannos (taulukko 4). Prevenar-rokotteen laaja käyttö on pienentänyt invasiivisten pneumokokkisairauksien esiintyvyyttä huomattavasti.

Seulontamenetelmän avulla todettiin, että Isossa-Britanniassa serotyyppikohtaiset vaikuttavuutta koskevat arviot alle 1-vuotiailla kahta annosta käytettäessä olivat serotyypillä 6B 66 % (-29, 91 %) ja serotyypillä 23F 100 % (25, 100 %).

Taulukko 4. Yhteenveto 7-valenttisen Prevenar –rokotteen vaikuttavuudesta invasiivisissa pneumokokkisairauksissa			
Maa (Käyttöönottovuosi)	Rokotusaikataulu	Sairauden vähentyminen, %	95 % CI
Iso-Britannia (Englanti ja Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 kk	<u>Rokoteserotyyppien aiheuttama:</u> Kaksi annosta alle yksivuotiaana: 85 %	49; 95 %
Yhdysvallat (2000)	2, 4, 6, + 12 - 15 kk		
Lapset < 5 ²		Rokoteserotyyppien aiheuttama: 98 % Kaikkien serotyyppien aiheuttama: 77 %	97; 99 % 73; 79 %
Aikuiset ≥ 65 ³		Rokoteserotyyppien aiheuttama: 76 % Kaikkien serotyyppien aiheuttama: 38 %	NA NA
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 kk	<u>Kaikkien serotyyppien aiheuttama:</u> 73 % <u>Rokoteserotyyppien aiheuttama:</u> 2 annoksen perussarja: 99 % Täyden sarjan saaneet: 100 %	NA 92; 100 % 82; 100 %
¹ Lapset < 2 vuotta. Rokotteen teho laskettu kesäkuussa 2008 (Broome-metodi). ² Vuoden 2005 tiedot. ³ Vuoden 2004 tiedot. ⁴ Lapset < 5 vuotta. Tammikuusta 2005 joulukuuhun 2007. Täyttä vaikuttavuutta rutiinisti käytetyille 2+1 rokotusaikataululle ei vielä käytettävissä.			

Akuutti välikorvatulehdus

Prevenarin vaikuttavuutta 3+1 aikataululla annettuna on myös seurattu äkillistä välikorvatulehdusta ja keuhkokuumetta vastaan kansallisessa rokotusohjelmassa sen markkinoille tulosta lähtien. Suuren yhdysvaltalaisen vakuutustietokannan retrospektiivisen arvioinnin mukaan akuutin välikorvatulehduksen takia tehdyt lääkärikäynnit vähenivät 42,7 %:lla (95 % CI, 42,2–43,1 %) ja lääkemääräykset 41,9 %:lla alle 2-vuotiailla lapsilla, kun tilannetta verrattiin ennen myyntilupaa vallinneeseen lähtötilanteeseen (2004 vs. 1997–1999). Samantapaisen analyysin mukaan keuhkokuumeiden sairaalahoitajaksot vähenivät 52,4 % ja poliklinikkakäynnit 41,1 %. Niissä tapauksissa, joissa syyksi erityisesti identifioitiin pneumokokin aiheuttama keuhkokuume, sairaalahoitajaksosten todettiin vähentyneen 57,6 % ja poliklinikkakäyntien 46,9 % alle 2-vuoden ikäisillä lapsilla verrattaessa ennen myyntilupaa vallinneeseen lähtötilanteeseen (2004 vs. 1997–1999). Vaikka suora syy-seuraus -suhdetta ei voi päätellä tämän tyyppisten havainnointianalyysien perusteella, osoittavat nämä löydökset Prevenarilla olevan merkittävä vaikutus limakalvosairauksien (akuutti välikorvatulehdus ja keuhkokuume) aiheuttaman tautitaakan vähenemiseen kohdeväestössä.

Tehotutkimus 65 vuotta täyttäneillä aikuisilla

Tehoa rokoteserotyyppien (VT) aiheuttamaan kotisyntyiseen pneumokokkikeuhkokuumeeseen ja invasiiviseen pneumokokkitautiin (IPD) arvioitiin Alankomaissa suuressa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumenkontrolloidussa tutkimuksessa (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA). Tutkimuksessa 84 496 vähintään 65-vuotiasta tutkittavaa sai kerta-annoksen joko Prevenar 13 -rokotetta tai lumevalmistetta satunnaistettuna 1:1.

CAPiTA-tutkimukseen osallistui 65 vuotta täyttäneitä vapaaehtoisia, joiden elinolot ja terveystilanne saattoivat poiketa niistä henkilöistä, jotka hakeutuvat rokotettaviksi.

Ensimmäiset sairaalahoitoon otetut tutkittavat, joiden keuhkokuume varmennettiin röntgenkuvauksella, edustivat 2 %:a (=1 814) tästä tutkimuspopulaatiosta. Pneumokokin aiheuttama kotisyntyinen keuhkokuume (CAP) varmistettiin 329 tapauksessa ja rokoteserotyyppin pneumokokin aiheuttama kotisyntyinen keuhkokuume 182 tapauksessa tutkimussuunnitelman mukaisissa ja modifioidun hoitoaikkeen (modified intent to treat, mITT) väestoryhmissä.

Teho osoitettiin ensisijaisen päätetapahtuman ja toissijaisten päätetapahtumien osalta tutkimussuunnitelman mukaisessa väestöryhmässä (per protocol -ryhmä) (taulukko 5).

Taulukko 5: Rokotteen teho (VE) CAPiTA-tutkimuksen ensisijaisessa päätetapahtumassa ja toissijaisissa päätetapahtumissa (per protocol -ryhmä)					
Tehon päätetapahtuma	Tapaukset			Rokotteen teho (%) (95,2 %-n luottamusväli)	p-arvo
	Yhteensä	Prevenar 13 -ryhmä	Lumeval-mistryhmä		
<i>Ensisijainen päätetapahtuma</i>					
Vahvistettu VT:n aiheuttaman kotisyntyisen pneumokokkikeuhkokuumeen ensimmäinen episodi	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Toissijaiset päätetapahtumat</i>					
Vahvistettu rokoteserotyyppin aiheuttaman NB/NI¹-pneumokokki CAP:n ensimmäinen episodi	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
VT-IPD:n² ensimmäinen episodi	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – ei-baktereeminen/ei-invasiivinen					
² VT-IPD – rokoteserotyyppien aiheuttama invasiivinen pneumokokkitauti					

Suojaava teho ensimmäistä rokoteserotyyppin aiheuttamaa kotisyntyistä pneumokokkikeuhkokuume-episodia, ensimmäistä rokoteserotyyppin aiheuttamaa NB/NI-pneumokokki-CAP-episodia ja ensimmäistä rokoteserotyyppin aiheuttamaa invasiivisen pneumokokkitaudin episodista vastaan kesti koko nelivuotisen tutkimuksen ajan.

Tutkimusta ei ollut suunniteltu osoittamaan tehoa alaryhmissä, eikä 85 vuotta täyttäneiden määrä ollut riittävä osoittamaan tehoa tässä ikäryhmässä.

Post-hoc-analyysillä arvioitiin seuraavia kansanterveydellisiä vaikutuksia kliinisen CAP:n (CAPiTA-tutkimuksessa käytetyn määritelmän mukaan ja kliinisten löydösten perusteella riippumatta radiologisesta infiltraatista tai etiologian vahvistuksesta) suhteen: rokotteen teho (VE, vaccine efficacy), ilmaantuvuustiheyden väheneminen (IRR, incidence rate reduction) ja rokotettavien henkilöiden määrä yhden tautitapahtuman estämiseksi (NNV-luku, number needed to vaccinate) (taulukko 6).

IRR, jota nimitetään myös rokotteella estettävien tautien ilmaantuvuudeksi, on rokotteella estettävien tautien tapausmäärä 100 000:ta henkilövuotta kohti havaintojaksolla.

Taulukossa 6 NNV-luku kertoo, montako henkilöä pitää rokottaa yhden kliinisen CAP-tapauksen estämiseksi.

Taulukko 6: Rokotteen teho (VE) kliinisen CAP:n estossa*							
	Episodit		Rokotteen teho ¹ % (95 %:n luottamusväli) (yksisuuntainen p-arvo)	Ilmaantuvuus 100 000:ta henkilövuotta kohti havaintojaksolla (person-years of observation, PYO)		Ilmaantu- vuustiheyden vähennem ² (95 %:n luottamusväli)	Rokotet- tavien henkilöi- den määrä yhden tautita- pauksen estämisek- si ³
	Prevenar 13	Lumevalmiste		Prevenar 13	Lumevalmiste		
Kaikkia episodeja koskeva analyysi	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Ensimmäistä episodtia koskeva analyysi	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

* Potilaat, joilla oli vähintään 2 seuraavista: yskä; märkäinen yskös, lämpötila > 38 °C tai < 36,1 °C; keuhkokuume (kuuntelulöydökset); leukosytoosi; C-reaktiivisen proteiinin arvo > 3-kertainen verrattuna normaalin vaihteluvälin ylärajaan; hypoksemia, jossa happiosapaine < 60 mmHg sisäilmaa hengitettäessä.

¹ VE laskettiin satunnaisvaikutuksia sisältävällä Poissonin regressiomallilla.

² 100 000:ta henkilövuotta kohti havaintojaksolla. IRR lasketaan ilmaantuvuutena lumevalmisteryhmässä miinus ilmaantuvuus rokoteriäryhmässä, ja se oli matemaattisesti yhtä kuin VE × ilmaantuvuus lumevalmisteryhmässä.

³ Perustuu 5-vuotiseen suojan keston. NNV ei ole esiintyvyytluku vaan kertoo sen sijaan niiden tautitapausten lukumäärän, jotka on estetty tietyllä määrällä rokotettuja henkilöitä. NNV-luku huomioi myös tutkimuksen pituuden tai suojan keston, ja se lasketaan jakamalla 1 IRR:n ja suojan keston (tai tutkimuksen pituuden) tulolla (= 1/(IRR × kesto)).

Immunogeenisuustutkimukset 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla ja iäkkäillä

Aikuisten osalta suojaan liittyvää serotyypispesifisen pneumokokkipolysakkaridin IgG:tä sitovan vasta-aineen pitoisuuden kynnyksarvoa ei ole määritetty. Kaikissa keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa käytettiin serotyypispesifistä opsonofagosytoosimääritystä (OPA) arvioimaan rokotteen mahdollista tehoa invasiivisista pneumokokkitautia ja keuhkokuumetta vastaan. Kunkin rokotuksen jälkeen laskettiin 1 kuukauden kuluttua kustakin rokotuksesta mitattujen OPA-tittereiden geometriset keskiarvot (GMT). OPA-titterit ilmaistaan suurimman sellaisen seerumilaimennoksen käänteislukuna, joka vähentää pneumokokkien selviytymistä vähintään 50 %

Keskeiset Prevenar 13 -tutkimukset suunniteltiin osoittamaan, että 13 serotyypin toiminnalliset OPA vasta-aineet olivat vertailukelpoiset yhden kuukauden kuluttua rokottamisesta ja joidenkin serotyyppien osalta paremmat kuin rekisteröidyn 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen kanssa yhteisillä 12 serotyypillä [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F]. Vain Prevenar 13:n sisältämälle serotyyppi 6A:lle vaste osoitettiin spesifisen OPA-titterin nousulla 4-kertaiseksi rokotteeseen antoa edeltävään arvoon nähden.

Euroopassa ja Yhdysvalloissa on toteutettu viisi kliinistä tutkimusta, joissa arvioitiin Prevenar 13:n immunogeenisyyttä eri ikäryhmissä 18–95-vuotiailla. Prevenar 13:lla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista on tällä hetkellä saatavilla immunogeenisuustietoa 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, mukaan lukien 65 vuotta täyttäneet, aiemmin yhden tai useamman annoksen 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta 5 vuotta ennen tutkimusta saaneet aikuiset. Kuhunkin tutkimukseen osallistui sekä terveitä tutkittavia että sellaisia immunokompetentteja aikuisia, joiden hyvässä hoitotasapainossa olevan perussairauden tiedetään altistavan pneumokokki-infektioille (krooninen sydän- ja verisuonitauti, krooninen keuhkosairaus mukaan lukien astma, munuaissairaudet,

diabetes ja krooninen maksasairaus mukaan lukien alkoholimaksatauti) ja aikuisia, joilla on muita riskitekijöitä, kuten tupakointi ja alkoholin liikakäyttö.

Prevenar 13:n immunogeenisuus ja turvallisuus on osoitettu 18 vuotta täyttäneillä aikuisilla, mukaan lukien henkilöitä, jotka on aiemmin rokotettu pneumokokkipolysakkaridirokotteella.

Aiemmin 23-valenttisellä polysakkaridirokotteella rokottamattomat aikuiset

Vertailevassa head-to-head -tutkimuksessa, johon osallistui 60–64-vuotiaita aikuisia, tutkittavat saivat kerta-annoksen joko Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotteetta. Samassa tutkimuksessa toinen ryhmä, joka koostui 50–59-vuotiaista, ja toinen ryhmä, joka koostui 18–49-vuotiaista, sai kerta-annoksen Prevenar 13:a.

Taulukossa 7 verrataan opsonofagosyyttisen aktiivisuuden geometrisia keskiarvoja (OPA GMT) yhden kuukauden kuluttua rokotteen annosta 60–64-vuotiailla, jotka saivat joko kerta-annoksen Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotteetta ja 50–59-vuotiailla, jotka saivat kerta-annoksen Prevenar 13:a.

Taulukko 7: Geometriset keskiarvot (OPA GMT) 60–64-vuotiailla, jotka saivat Prevenar 13- tai pneumokokkipolysakkaridirokotteen (PPSV23) ja 50–59-vuotiailla, jotka saivat Prevenar 13:a^{a,b,c}							
	Prevenar 13 50–59- vuotiaat n = 350–384	Prevenar 13 60–64- vuotiaat n = 359–404	PPSV23 60–64- vuotiaat n = 367–402	Prevenar 13 50–59-vuotiaat verrattuna 60–64- vuotiaisiin		Prevenar 13 verrattuna PPSV23, 60–64-vuotiaat	
Serotyypit	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2 833	2 062	1 295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A [†]	4 328	2 593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3 212	1 984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1 520	1 120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1 726	1 164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1 939	1 726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

^a Vertailukelpoisuus määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 0,5.

^b Tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 1.

^c Serotyypit 6A:n[†] osalta, joka sisältyy vain Prevenar 13:een, tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA titterin geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 2.

Iältään 60–64-vuotiaiden aikuisten Prevenar 13:n tuottamat OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset (non-inferior) 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen tuottamien OPA GMT -arvojen kanssa molemmille rokotteille yhteisten 12 serotyypin osalta. Yhdeksän serotyypin suhteen OPA-tittereiden osoitettiin olevan tilastollisesti merkitsevästi suurempia Prevenar 13 -rokotteen saaneilla.

Iältään 50–59-vuotiaiden aikuisten kohdalla Prevenar 13:n tuottamat kaikkien 13 serotyypin OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset iältään 60–64-vuotiaiden Prevenar 13 -vasteiden kanssa.

Yhdeksän serotyypin osalta immuunivasteet olivat yhteydessä ikään ja 50–59-vuotiaiden ryhmässä vasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremman kuin 60–64-vuotiailla.

Kaikkien kerta-annoksen Prevenar 13 -rokotetta saaneiden 50 vuotta täyttäneiden OPA-titterit serotyypille 6A olivat merkittävästi suuremman kuin vähintään 60-vuotiailla, jotka saivat kerta-annoksen 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

Vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta OPA-titterit olivat laskeneet verrattuna yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta mitattuihin arvoihin, mutta kaikille serotyypeille mitatut OPA-titterit säilyivät korkeampina kuin lähtöarvot:

	OPA GMT -arvot lähtötilanteessa	OPA GMT -arvot 1 vuoden kuluttua Prevenar 13:n annosta
Aiemmin PPSV23:lla rokottamattomat 50–59-vuotiaat aikuiset	5–45	20–1 234
Aiemmin PPSV23:lla rokottamattomat 60–64-vuotiaat aikuiset	5–37	19–733

Taulukossa 8 esitetään 18–49-vuotiaiden OPA GMT -arvot kuukauden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta verrattuna 60–64-vuotiaisiin.

Taulukko 8: OPA GMT -arvot 18–49-vuotiailla ja 60–64-vuotiailla Prevenar 13^{a,b} -rokotetuilla aikuisilla				
	18–49-vuotiaat N = 836–866	60–64-vuotiaat N = 359–404	18–49-vuotiaat verrattuna 60–64-vuotiaisiin	
Serotyyppi	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 Vertailukelpoisuus määriteltiin siten, että geometrinen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 0,5.

^b Tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että geometrinen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 1.

^c Suhteen luottamusvälit (CI:t) ovat takaisinmuunnoksia luottamusvälistä, joka perustuu Studentin t-jakaumaan mittojen logaritmisesta keskimääräisestä erosta.

18–49-vuotiailla aikuisilla Prevenar 13:n OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset kaikkien 13 serotyypin osalta verrattuna 60–64-vuotiaiden aikuisten Prevenar 13 -vasteisiin.

OPA-titterit olivat laskeneet vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta verrattuna yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta mitattuihin arvoihin, mutta kaikille serotyypeille mitatut OPA-titterit säilyivät korkeampina kuin lähtöarvot.

	OPA GMT -arvot lähtötilanteessa	OPA GMT -arvot vuoden kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta
Aiemmin 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella rokottamattomat 18–49-vuotiaat aikuiset	5–186	23–2 948

Aiemmin 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella rokotetut aikuiset

Prevenar 13:lle ja 23-valenttiselle pneumokokkipolysakkaridirokotteelle aikaansaatuja immuunivasteita verrattiin head-to-head -tutkimuksessa, johon osallistui 70 vuotta täyttäneitä aikuisia, jotka olivat saaneet kerta-annoksen pneumokokkipolysakkaridirokotetta vähintään 5 vuotta ennen tutkimusrokotetta.

Taulukossa 9 verrataan OPA GMT -arvoja 1 kuukauden kuluttua annosta aiemmin pneumokokkipolysakkaridirokotteen saaneilla 70 vuotta täyttäneillä aikuisilla, jotka saivat kerta-annoksen joko Prevenar 13:a tai 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

Taulukko 9 – Geometriset keskiarvot (OPA GMT) aiemmin pneumokokkipolysakkaridirokotteen saaneilla vähintään 70-vuotiailla aikuisilla, jotka saivat joko Prevenar 13:a tai 23-valenttista polysakkaridirokotetta (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 n = 400–426	PPSV23 n = 395–445	Prevenar OPA GMT verrattuna PPSV23:hen	
Serotyypit	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95 % CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1 261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

^a Vertailukelpoisuus määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 0,5.

^b Tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 1.

^c Serotyyppi 6A:n[†] osalta, joka sisältyy vain Prevenar 13:een, tilastollisesti merkitsevästi suurempi vaste määriteltiin siten, että OPA tittereiden geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) kaksipuolisen 95 % luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin 2.

Aikuisilla, jotka olivat saaneet pneumokokkipolysakkaridirokotteen vähintään 5 vuotta ennen kliinistä tutkimusta, Prevenar 13:n OPA GMT -arvot olivat vertailukelpoiset 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen vasteiden kanssa yhteisten 12 serotyypin osalta. Lisäksi tässä tutkimuksessa OPA GMT -arvot olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat 10:llä kaikkiaan 12 yhteisestä serotyypistä. Immuunivasteet serotyypille 6A olivat tilastollisesti merkitsevästi suurempia Prevenar 13 -rokotteen jälkeen verrattuna 23-valenttiseen pneumokokkipolysakkaridirokotteeseen.

70-vuotiaiden ja sitä vanhempien vähintään 5 vuotta ennen tutkimuksessa aloittamista 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella rokotettujen tutkittavien OPA-titterit olivat laskeneet vuoden

kuluttua Prevenar 13 -rokotuksesta verrattuna yhden kuukauden kuluttua rokotuksesta mitattuihin arvoihin, mutta kaikille serotyypeille mitatut OPA-titterit säilyivät korkeampina kuin lähtöarvot:

	OPA GMT -arvot lähtötilanteessa	OPA GMT -arvot 1 vuoden kuluttua Prevenar 13:n annosta
Vähintään 5 vuotta aiemmin PPSV23:lla rokotetut \geq 70-vuotiaat aikuiset	9–122	18–381

Erityisryhmien immuunivasteet

Seuraavassa kuvatuista sairauksista kärsivillä henkilöillä on suurentunut riski sairastua pneumokokkitautiin. Prevenar 13:n tuottamien vasta-ainevasteiden kliinistä merkitystä näissä erityisryhmissä ei tunneta.

Sirppisoluanemia

Ranskassa, Italiassa, Iso-Britanniassa, Amerikassa, Libanonissa, Egyptissä ja Saudi-Arabiassa tehdyssä avoimessa yksihaaraisessa tutkimuksessa, annettiin Prevenar 13:a 2 annosta 6 kuukauden välein 158:lle iältään 6–18-vuotiaalle sirppisoluanemiaa sairastavalle lapselle ja nuorelle, jotka oli rokotettu yhdellä tai useammalla annoksella 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta ainakin 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Ensimmäisen rokotuksen jälkeen Prevenar 13 sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG GMC- että OPA GMT vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin GMC ja OPA-GMT pitoisuuksiin verrattuna. Toisen annoksen jälkeen immuunivasteet olivat verrattavissa ensimmäisen annoksen jälkeisiin vasteisiin. Yksi vuosi toisen annoksen jälkeen mitattiin suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuna sekä pitoisuuksina (GMC) että OPA GMT- arvoina mitattuina lukuun ottamatta serotyypin 3 ja 5 IgG GMC -pitoisuuksia, jotka olivat numeerisesti samanlaisia.

Lisätietoja (7-valenttisen) Prevenarin immunogeenisuudesta sirppisoluanemiaa sairastavilla lapsilla

Prevenarin immunogeenisuutta on tutkittu avoimessa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 49 sirppisoluanemiaa sairastavaa imeväisikäistä. Lapset saivat Prevenar-rokotteen (3 annosta yhden kuukauden välein 2 kuukauden iästä alkaen), ja näistä lapsista 46 sai myös 23-valenttisen pneumokokkipolysakkaridirokotteen 15–18 kuukauden iässä. Perusrokotussarjan jälkeen 95,6 %:lla tutkittavista vasta-ainepitoisuus oli vähintään 0,35 $\mu\text{g/ml}$ kaikkia Prevenarin sisältämää seitsemää serotyyppiä vastaan. Vasta-ainepitoisuudet näitä seitsemää serotyyppiä vastaan nousivat huomattavasti polysakkaridirokotuksen jälkeen, mikä viittaa hyvin muodostuneeseen immunologiseen muistiin.

HIV-infektio

Aikuiset ja lapset, joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella

HIV-infektoituneet lapset ja aikuiset, joiden CD4 määrät olivat \geq 200 solua/mikrol (keskiarvo 717,0 solua/mikrol), virustaakka $<$ 50 000 kopiota/ml (keski-arvo 2090,0 kopiota/ml), ei aktiivisia AIDSiin liittyviä sairauksia ja joita ei ollut aiemmin rokotettu pneumokokkirokotteella, saivat 3 annosta Prevenar 13:a. Yleisten suositusten mukaisesti heille annettiin sen jälkeen yksi annos 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta. Rokotteet annettiin kuukauden välein. Immuunivasteet määriteltiin 259-270 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi jokaisen rokoteannoksen jälkeen. Ensimmäinen annos Prevenar 13:a sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuina sekä pitoisuuksina (GMC) että OPA GMT -arvoina mitattuina. Toisen ja kolmannen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat samanlaisia tai suurempia ensimmäisen annoksen jälkeiseen vasteeseen verrattuina.

Aikuiset, jotka oli aiemmin rokotettu 23-valenttisellä pneumokokkipolysakkaridirokotteella

Immuunivasteen arviointi tehtiin potilaille, jotka olivat iältään \geq 18-vuotiaita (CD4 \geq 200 solua/mikrol (keskiarvo 609,1 solua/mikrol), virustaakka $<$ 50 000 kopiota/ml (keski-arvo 330,6 kopiota/ml), ei

aktiivisia AIDSiin liittyviä sairauksia) ja jotka oli aiemmin rokotettu 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella ainakin 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Tutkittavat saivat 3 annosta Prevenar 13:a: ensimmäinen annos annettiin tutkimuksen alussa, toinen 6 kk:n ja kolmas 12 kk:n kuluttua ensimmäisestä Prevenar 13 -annoksesta. Immuunivasteet määritettiin 231-255 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi jokaisen Prevenar 13 annoksen jälkeen. Ensimmäinen annos Prevenar 13:a sai aikaan tilastollisesti merkitsevästi suuremmat IgG-luokan vasta-ainevasteet rokotusta edeltäviin pitoisuuksiin verrattuna sekä pitoisuuksina (GMC) että OPA GMT- arvoina mitattuna. Toisen ja kolmannen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat verrattavissa ensimmäisen annoksen jälkeiseen vasteeseen tai ne olivat sitä suurempia. Tutkimuksessa 162 koehenkilöä oli saanut aiemmin yhden annoksen 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, 143 koehenkilö 2 annosta ja 26 koehenkilöä useamman kuin 2 annosta. Tutkittavat, jotka saivat kaksi tai useampia edeltäviä annoksia 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta, kehittivät samankaltaisen immuunivasteen kuin tutkittavat, jotka olivat saaneet yhden aiemman annoksen.

Hematopoeettinen kantasolusiirto

Lapset ja aikuiset, joille on tehty allogeeninen hematopoeettinen kantasolusiirto \geq 2-vuotiaana ja joiden perussairaus on täydellisessä hematologisessa remissiossa tai, lymfooman ja myelooman ollessa kyseessä, erittäin hyvässä osittaisessa remissiossa, saivat 3 annosta Prevenar 13:a annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Ensimmäinen annos annettiin 3–6 kuukauden kuluttua hematopoeettisesta kantasolusiirrosta. Neljäs Prevenar 13 -(tehoste)annos annettiin 6 kuukauden kuluttua kolmannesta annoksesta. Yleisten suositusten mukaisesti heille annettiin kuukauden kuluttua neljännestä Prevenar 13 -annoksesta yksi annos 23-valenttista pneumokokkipolysakkaridirokotetta. Immuunivasteet mitattuina IgG GMC -pitoisuuksina määriteltiin 168–211 arviointiin sopivalta koehenkilöltä noin kuukausi rokoteannoksen jälkeen. Jokainen Prevenar 13 annos sai aikaan suurentuneen vasta-ainevasteen. Neljännen Prevenar 13 -annoksen jälkeen immuunivasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat kaikkien serotyypin kohdalla kolmannen annoksen jälkeiseen vasteeseen verrattuina. Toiminnallisten vasta-aineiden tittereitä (OPA-titterit) ei mitattu tässä tutkimuksessa.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei sovellettavissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisten farmakologista turvallisuutta, kerta- ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallista siedettävyyttä ja lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Meripihkahappo
Polysorbaatti 80
2-fenoksisetanoli
Vesi injektioita varten

Adjuvantti, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuus

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Ensimmäisen käytön jälkeen:

Avaamisen jälkeen valmistetta voidaan säilyttää korkeintaan 28 vuorokauden ajan 2–8 °C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2 ml (4 x 0,5 ml:n annos) injektioneste, suspensio, pakkauksessa (tyypin I lasia), jossa on lateksiton harmaa klorobutylikumitulppa ja alumiininen napsautustiiviste sekä polypropeenista valmistettu napsautuskorkki.

Pakkauskoot: 1, 5, 10, 25 tai 50.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Säilytyksen aikana voi muodostua valkoinen sakka ja sen yläpuolelle kirkas liuos. Tämä ei ole laadun heikkenemisen merkki.

Rokotetta on ravistettava huolellisesti, jotta saadaan homogeeninen valkoinen suspensio. Suspensio on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja/tai fysikaalisten muutosten varalta ennen antamista. Valmistetta ei saa käyttää, jos ulkonäkö on muuttunut.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. joulukuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA
RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajien nimet ja osoitteet

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanti

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke.

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC artiklan 114 mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava kansallisessa valvontalaboratoriossa tai muussa viranomaisen tähän tarkoitukseen hyväksymässä laboratoriossa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteeseen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISEEN JA TEHOKKAASEEN KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
ULKOPAKKAUS**

1, 10 tai 50 kpl:n pakkaus, esitäytetty ruisku, neulan kanssa tai ilman neulaa – SEKÄ BLUE BOX -TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prevenar 13 injektioeste, suspensio

Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (13-valenttinen, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää 2,2 µg serotyypin 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F polysakkaridia sekä 4,4 µg serotyypin 6B polysakkaridia konjugoituna CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin, joka on adsorboitu alumiinifosfaattiin. 1 annos (0,5 ml) sisältää 0,125 mg alumiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, meripihkahappo, polysorbaatti 80 ja vesi injektioita varten

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioeste, suspensio

1 kerta-annoksen (0,5 ml) sisältävä esitäytetty ruisku ja erillinen neula

1 kerta-annoksen (0,5 ml) sisältävä esitäytetty ruisku ilman erillistä neulaa

10 kpl 1 kerta-annoksen (0,5 ml) sisältäviä esitäytettyjä ruiskuja ja erilliset neulat

10 kpl 1 kerta-annoksen (0,5 ml) sisältäviä esitäytettyjä ruiskuja ilman erillisiä neuloja

50 kpl 1 kerta-annoksen (0,5 ml) sisältäviä esitäytettyjä ruiskuja ja erilliset neulat

50 kpl 1 kerta-annoksen (0,5 ml) sisältäviä esitäytettyjä ruiskuja ilman erillisiä neuloja

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.

Ravistettava huolellisesti ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Prevenar 13 säilyy alle 25 °C lämpötilassa neljän vuorokauden ajan, minkä aikana se on käytettävä tai minkä jälkeen hävitettävä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTIHALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/590/002 – 1 kpl:n pakkaus ja erillinen neula
EU/1/09/590/001 – 1 kpl:n pakkaus ilman neulaa
EU/1/09/590/004 – 10 kpl:n pakkaus ja 10 erillistä neulaa
EU/1/09/590/003 – 10 kpl:n pakkaus ilman neulaa
EU/1/09/590/006 – 50 kpl:n pakkaus ja 50 erillistä neulaa
EU/1/09/590/005 – 50 kpl:n pakkaus ilman neulaa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1, 5, 10, 25, 50 kerta-annoksen sisältävää injektiopulloa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prevenar 13 injektioneste, suspensio kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa

Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (13-valenttinen, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää 2,2 µg serotyypin 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F polysakkaridia sekä 4,4 µg serotyypin 6B polysakkaridia konjugoituna CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin, joka on adsorboitu alumiinifosfaattiin. 1 annos (0,5 ml) sisältää 0,125 mg alumiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, meripihkahappo, polysorbaatti 80 ja vesi injektioita varten

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio

1 kpl kerta-annoksen (0,5 ml) sisältävä injektiopullo

5 kpl kerta-annoksen (0,5 ml) sisältävää injektiopulloa

10 kpl kerta-annoksen (0,5 ml) sisältävää injektiopulloa

25 kpl kerta-annoksen (0,5 ml) sisältävää injektiopulloa

50 kpl kerta-annoksen (0,5 ml) sisältävää injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.

Ravistettava huolellisesti ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTIHALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/590/007 – 1 injektiopullon sisältävä pakkaus
EU/1/09/590/008 – 5 injektiopulloa sisältävä pakkaus
EU/1/09/590/009 – 10 injektiopulloa sisältävä pakkaus
EU/1/09/590/010 – 25 injektiopulloa sisältävä pakkaus
EU/1/09/590/011 – 50 injektiopulloa sisältävä pakkaus

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1, 5, 10, 25, 50 moniannospakkausta

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prevenar 13 injektioneste, suspensio, moniannospakkaus

Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (13-valenttinen, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 annos (0,5 ml) sisältää 2,2 µg serotyypin 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F polysakkaridia sekä 4,4 µg serotyypin 6B polysakkaridia konjugoituna CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin, joka on adsorboitu alumiinifosfaattiin. 1 annos (0,5 ml) sisältää 0,125 mg alumiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, meripihkahappo, polysorbaatti 80, 2-fenoksietanoli ja vesi injektioita varten

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, suspensio, moniannospakkaus

1 moniannospakkaus (4 x 0,5 ml:n annos)

5 moniannospakkausta (4 x 0,5 ml:n annosta per pakkaus)

10 moniannospakkausta (4 x 0,5 ml:n annosta per pakkaus)

25 moniannospakkausta (4 x 0,5 ml:n annosta per pakkaus)

50 moniannospakkausta (4 x 0,5 ml:n annosta per pakkaus)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen.

Ravistettava huolellisesti ennen käyttöä.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Ensimmäisen käytön jälkeen valmistetta voidaan säilyttää jääkaapissa korkeintaan 28 vuorokauden ajan.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTIHALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/09/590/012 – 1 moniannospakkaus
EU/1/09/590/013 – 5 moniannospakkausta
EU/1/09/590/014 – 10 moniannospakkausta
EU/1/09/590/015 – 25 moniannospakkausta
EU/1/09/590/016 – 50 moniannospakkausta

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Prevenar 13 injektioeste, suspensio
i.m.

2. ANTOTAPA

Ravistettava huolellisesti ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKÖNÄ

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kerta-annoksen sisältävän injektiopullon etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Prevenar 13 injektioeste, suspensio kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa

i.m.

2. ANTOTAPA

Ravistettava huolellisesti ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

1 annos (0,5 ml)

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Moniannospakkauksen etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Prevenar 13 injektioneste, suspensio, moniannospakkaus

i.m.

2. ANTOTAPA

Ravistettava huolellisesti ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

4 x 0,5 ml:n annos

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Prevenar 13 injektioneste, suspensio

Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (13-valenttinen, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai hoitajan puoleen.
- Tämä rokote on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos sinä tai lapsesi havaitsette haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka koettuja haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Prevenar 13 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Prevenar 13:a
3. Miten Prevenar 13 annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Prevenar 13:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Prevenar 13 on ja mihin sitä käytetään

Prevenar 13 on pneumokokkirokote, joka annetaan

- **6 viikon – 17 vuoden ikäisille lapsille** ja auttaa suojaamaan heitä sairauksilta, kuten aivokalvotulehdukselta (aivojen ympärille kehittyvä tulehdus), sepsikseltä tai bakteremialta (bakteereja verenkierrossa), keuhkokuumeelta ja korvatulehduksilta.
- **18 vuotta täyttäneille aikuisille** ja auttaa ehkäisemään sairauksia, kuten keuhkokuumetta (keuhkotulehdus), sepsistä tai bakteremiaa (bakteeri on verenkierrossa) ja aivokalvotulehdusta (aivojen ympärille kehittyvä tulehdus),

joiden aiheuttajana on *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin 13 tyyppiä.

Prevenar 13 suojaa kolmeatoista *Streptococcus pneumoniae* -bakteerityyppiä vastaan ja korvaa Prevenar-valmisteen, joka suojasi seitsemää tyyppiä vastaan.

Rokote auttaa kehoa valmistamaan omia vasta-aineita, jotka suojaavat sinua tai lastasi näitä sairauksia vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Prevenar 13:a

Prevenar 13:a ei saa antaa:

- jos olet tai lapsesi on allerginen (yliherkkä) rokotteen vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai mille tahansa muulle rokotteelle, joka sisältää kurkkumätätoksoidia.
- jos sinulla tai lapsellasi on vakava infektio, johon liittyy korkea kuume (yli 38 °C). Rokotusta lykätään kunnes sinun tai lapsesi vointi on parempi. Vähäinen infektio, esim. vilustuminen, ei

ole este rokottamiselle. Keskustele kuitenkin ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokotusta, jos sinulla tai lapsellasi

- on tai on aiemmin ollut lääketieteellisiä ongelmia (esim. allergiareaktio tai hengitysvaikeus) Prevenarin tai Prevenar 13:n annoksen jälkeen.
- esiintyy verenvuoto-ongelmia tai sinulle tai hänelle syntyy helposti mustelmia.
- on heikentynyt immuunijärjestelmä (esim. HIV-infektion vuoksi), koska sinä et / hän ei välttämättä saa täyttä hyötyä Prevenar 13:sta.
- on ollut kouristuskohtauksia, koska kuumetta alentavia lääkkeitä voidaan joutua ottamaan ennen Prevenar 13:n antamista. Jos lapsesi ei enää reagoi tai hän saa kouristuskohtauksia (kouristelee) rokotuksen jälkeen, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Ks. myös kohta 4.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokotusta, jos lapsesi syntyi hyvin pienenä keskosena, sillä 28. raskausviikolla tai sitä ennen syntyneillä vauvoilla saattaa olla rokotuksen jälkeen 2–3 päivän ajan normaalia pidempiä taukoja hengityksessä. Ks. myös kohta 4.

Kuten kaikkien muidenkin rokotteiden kohdalla, Prevenar 13 ei suojaa kaikkia rokotettuja henkilöitä.

Prevenar 13 suojaa lapsia vain sellaisia korvatulehduksia vastaan, joiden aiheuttaja on jokin rokotteen sisältämistä *Streptococcus pneumoniae* -tyypeistä. Se ei suojaa muita korvatulehduksia kehittäviä taudinaiheuttajia vastaan.

Muut lääkevalmisteet/rokotteet ja Prevenar 13:

Lääkäri saattaa ehdottaa, että annat lapsellesi parasetamolia tai jotain muuta kuumetta alentavaa lääkettä ennen Prevenar 13 -pistosta. Lääkitys saattaa ehkäistä joitakin Prevenar 13:n mahdollisista haittavaikutuksista.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät/lapsesi parhaillaan käyttää tai olet/lapsesi on äskettäin käyttänyt tai saatat/lapsesi saattaa joutua käyttämään muita lääkkeitä, tai jos olet/hän on äskettäin saanut jonkin muun rokotteen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Prevenar 13 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Prevenar 13 sisältää natriumia

Prevenar 13 sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti, eli pääasiallisesti natriumiton.

3. Miten Prevenar 13 annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja injisoi annoksen (0,5 ml) rokotetta olkavartesi lihakseen tai lapsellesi olkavarren tai alaraajan lihakseen.

6 viikon - 6 kuukauden ikäiset pikkulapset

Lapsesi tulisi normaalisti saada kolmen pistoksen aloitussarja rokotetta, jonka jälkeen annetaan tehosteannos.

- Ensimmäinen pistos voidaan antaa kuuden viikon iästä lähtien.
- Pistosten välin tulee olla vähintään yksi kuukausi.
- Neljäs pistos (tehosteannos) annetaan lapsen ollessa 11–15 kuukauden ikäinen.
- Sinulle ilmoitetaan kun on aika antaa lapsellesi seuraava pistos.

Terveydenhuollon ammattilainen saattaa noudattaa jotain muuta, virallisten suositusten mukaista rokotosohjelmaa. Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta lisätietoja.

Keskokset

Lapsesi rokotukset aloitetaan kolmen pistoksen aloitussarjana. Ensimmäinen pistos voidaan antaa jo kuuden viikon ikäisenä. Annosten välin tulee olla vähintään yksi kuukausi. Lapsesi ollessa 11–15 kuukauden ikäinen hänelle annetaan neljäs pistos (tehosteannos).

Rokottamattomat pikkulapset, yli 7 kuukauden ikäiset lapset ja nuoret

7–11 kuukauden ikäisille pikkulapsille annetaan kaksi pistosta. Pistosten välin tulee olla vähintään yksi kuukausi. Kolmas pistos annetaan toisen elinvuoden aikana.

12–23 kuukauden ikäisille lapsille annetaan kaksi pistosta. Pistosten välin tulee olla vähintään kaksi kuukautta.

2–17 vuoden ikäisille lapsille annetaan yksi pistos.

Lapset ja nuoret, jotka ovat aiemmin saaneet Prevenar-rokotteen

Lapset, joiden rokotukset on aloitettu Prevenarilla voivat päättää rokotussarjan vaihtamalla Prevenar 13:een.

Aikaisemmin Prevenarilla rokotetuille **1–5-vuotiaille lapsille** lääkäri tai hoitaja suosittelee vaadittujen Prevenar 13 annosten määrän.

6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille annetaan yksi pistos.

On tärkeää noudattaa lääkärin/apteekkihenkilökunnan/sairaanhoitajan antamia ohjeita, jotta lapsellesi annetaan täysi pistossarja.

Jos unohdat hakea lapsellesi pistoksen määräajassa, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Aikuiset

Aikuisille annetaan yksi pistos.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut pneumokokkrokotteen.

Jos sinulla on kysymyksiä Prevenar 13:n käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai hoitajan puoleen.

Erityisryhmät

Henkilöille, joilla katsotaan olevan suurentunut pneumokokki-infektion riski (kuten ne, joilla on sirppisoluanemia tai HIV-infektio), sekä henkilöille, jotka on aiemmin rokotettu 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella, annetaan ainakin yksi Prevenar 13 -annos.

Henkilöille, joilla on tehty luuytimen kantasolusiirto, voidaan antaa kolme pistosta. Ensimmäinen pistos annetaan 3–6 kuukauden kuluttua kantasolusiirrosta annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Neljäs pistos (tehosteannos) suositellaan annettavaksi 6 kuukauden kuluttua kolmannelta annoksesta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet, Prevenar 13 voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraaviin haittavaikutuksiin sisältyvät ne, joita on raportoitu lapsilla (6 viikon – 5 vuoden ikäiset) Prevenar 13:n käytön yhteydessä:

Yleisimpiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useamman kuin yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Vähentynyt ruokahalu
- Kuume; ärtyneisyys; kipu, arkuus, punaisuus, rokotuspaikan turvotus tai kovettuminen; uneliaisuus; rauhaton uni
- Rokotusalueella 2,5–7,0 cm:n kokoinen punoittava, kova, turvonnut kohta (tehosteannoksen jälkeen ja vanhemmilla lapsilla [joiden ikä on 2–5 vuotta])

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Oksentelu; ripuli
- Yli 39 °C asteen kuume; rokotuskohdan arkuus, joka haittaa liikettä, punoitus, kovettuminen, rokotuskohdan turvotus (kooltaan 2,5–7,0 cm) (ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen)
- Ihottuma.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 100:sta) ovat:

- Kouristukset (tai kohtaukset), mukaan lukien korkean kuumeen aiheuttamat
- Nokkosihottuma (urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma)
- Rokotuspaikan punoitus, turvotus tai kovettuma yli 7 cm:n alueella; itku

Harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 1 000:sta) ovat:

- Romahdus tai sokinomainen tila (hypotonis-hyporesponsiiivinen episodi)
- Allerginen reaktio (yliherkkyys), mukaan lukien kasvojen/huulien turvotus, hengitysvaikeudet

Seuraaviin haittavaikutuksiin sisältyvät ne, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla (6 -17 vuoden ikäiset) Prevenar 13:n käytön yhteydessä:

Yleisimpiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useamman kuin yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Vähentynyt ruokahalu
- Ärtynisyys, rokotuspaikan kipu, arkuus, punoitus, turvotus tai kovettuma, uneliaisuus, rauhaton unipistospaikan arkuus, joka haittaa liikettä

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Päänsärky
- Oksentelu; ripuli
- Ihottuma; nokkosihottuma (urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma)
- Kuume

Sirppisoluanemiaa sairastavien tai HIV-infektioituneiden lasten ja nuorten tai niiden lasten ja nuorten, joille on tehty luuytimen kantasolusiirto, haittavaikutukset olivat samanlaisia, mutta päänsärkyä, oksentelua, ripulia, kuumetta, väsymystä, nivelkipua ja lihaskipua esiintyi hyvin yleisesti.

Lisäksi Prevenar 13:lla todetut haittavaikutukset lapsilla (5-vuotiaaseen asti) markkinoille tulon jälkeen:

- Vakava allerginen reaktio, mukaan lukien sokki (sydän- ja verenkiertojärjestelmän romahdus); angioedeema (huulten, kasvojen tai nielun turvotus)
- Nokkosihottuma (urtikaria), punaisuus ja ärtynisyys (dermatiitti) ja kutina (pruritus) rokotuspaikassa; punoitus
- Laajentuneet imusolmukkeet tai rauhaset (lymfadenopatia) lähellä rokotuspaikkaa, esim. kainalossa tai nivusissa
- Punaläiskäinen, kutiava ihottuma (erythema multiforme)

Keskosena (28. raskausviikolla tai sitä ennen) syntyneillä vauvoilla saattaa olla 2–3 päivän ajan rokotuksen jälkeen normaalia pidempi hengityksen väli.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu aikuisilla Prevenar 13:n käytön yhteydessä:

Yleisimpiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useamman kuin yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Vähentynyt ruokahalu; päänsärky; ripuli; oksentelu (18–49-vuotiailla)
- Vilunväristykset; väsymys, ihottuma; kipu, punaisuus, pistoskohdan turvotus, kovettuminen tai arkuus, joka vaikuttaa käsivarren liikkeisiin (vaikea kipu tai arkuus antokohdassa 18–39-vuotiailla ja vaikea käsivarren liikerajoitus 18–39-vuotiailla)
- Kivun paheneminen tai uusi kipu nivelissä, kivun paheneminen tai uusi kipu lihaksissa
- Kuume (18–29-vuotiailla)

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Oksentelu (50 vuotta täyttäneillä); kuume (30 vuotta täyttäneillä)

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 100:sta) ovat:

- Pahoinvointi
- Allerginen reaktio (yliherkkyys), mukaan lukien kasvojen/huulien turvotus, hengitysvaikeudet
- Suurentuneet imusolmukkeet tai -rauhaset (lymfadenopatia) pistoskohdan ympärillä, kuten kainalossa.

Haittavaikutukset olivat samanlaisia HIV-infektoituneilla aikuisilla. Kuume ja oksentelu olivat hyvin yleisiä ja pahoinvointi yleistä.

Aikuisilla, joille on tehty luuytimen kantasolusiirto, oli samanlaisia haittavaikutuksia. Kuume ja oksentelu olivat hyvin yleisiä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos sinä tai lapsesi havaitsette haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Prevenar 13:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Prevenar 13 säilyy alle 25 °C lämpötilassa neljän vuorokauden ajan, minkä aikana se on käytettävä tai minkä jälkeen hävitettävä. Tämä tieto on tarkoitettu opastamaan terveydenhuollon ammattilaisia väliaikaisissa lämpötilapoikkeamatilanteissa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet ympäristöä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Prevenar 13 sisältää

Vaikuttavat aineet ovat CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin konjugoituja polysakkarideja:

- 2,2 mikrog serotyypin 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F polysakkaridia
- 4,4 mikrog serotyypin 6B polysakkaridia.

1 annos (0,5 ml) sisältää noin 32 mikrog CRM₁₉₇-kantajaproteiinia, joka on adsorboitu alumiinifosfaattiin (0,125 mg alumiinia).

Muut aineet ovat natriumkloridi, meripihkahappo, polysorbaatti 80 ja vesi injektioita varten.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rokote on valkoinen injektioneste, suspensio, ja se toimitetaan kerta-annoksena esitäytetyssä ruiskussa (0,5 ml). 1, 10 ja 50 kpl:n pakkauskoot, joko neulan kanssa tai ilman neulaa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade
Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvijā

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Säilytyksen aikana voidaan havaita valkoista sakkaa ja pinnalla kirkas liuos. Tämä ei ole laadun heikkenemisen merkki.

Tarkista silmämääräisesti, ettei liuoksessa näy asiaankuulumattomia hiukkasia ja ettei liuoksen fyysikaalinen ulkonäkö ole epänormaali. Jos näin on, älä käytä liuosta.

Ravista huolellisesti ennen ilman poistamista ruiskusta, jotta muodostuu homogeeninen valkoinen suspensio.

Annostele koko annos.

Prevenar 13 annostellaan vain lihakseen. Älä annostele suoneen.

Prevenar 13:a ei saa sekoittaa muiden rokotteiden kanssa samassa ruiskussa.

Prevenar 13:a voidaan antaa samanaikaisesti muiden lapsuusajan rokotteiden kanssa. Tällöin tulee käyttää eri pistoskohtia.

Prevenar 13 voidaan antaa 50 vuotta täyttäneille aikuisille samanaikaisesti trivalentin tai tetraivalentin inaktivoitun influenssarokotteen kanssa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Prevenar 13 injektioneste, suspensio kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa

Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (13-valenttinen, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai hoitajan puoleen.
- Tämä rokote on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos sinä tai lapsesi havaitsette haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka koettuja haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Prevenar 13 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Prevenar 13:a
3. Miten Prevenar 13 annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Prevenar 13:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Prevenar 13 on ja mihin sitä käytetään

Prevenar 13 on pneumokokkirokote, joka annetaan

- **6 viikon – 17 vuoden ikäisille lapsille** ja joka auttaa suojaamaan heitä sairauksilta, kuten aivokalvotulehdukselta (aivojen ympärille kehittyvä tulehdus), sepsikseltä tai bakteremialta (bakteereja verenkierrossa), keuhkokuumeelta ja korvatulehduksilta.
- **18 vuotta täyttäneille aikuisille** ja joka auttaa ehkäisemään sairauksia, kuten keuhkokuumetta (keuhkotulehdus), sepsistä tai bakteremiaa (bakteeri on verenkierrossa) ja aivokalvotulehdusta (aivojen ympärille kehittyvä tulehdus),

joiden aiheuttajana on *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin 13 tyyppiä.

Prevenar 13 suojaa kolmeatoista *Streptococcus pneumoniae* -bakteerityyppiä vastaan ja korvaa Prevenar-valmisteeseen, joka suojasi seitsemää tyyppiä vastaan.

Rokote auttaa kehoa valmistamaan omia vasta-aineita, jotka suojaavat sinua tai lastasi näitä sairauksia vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Prevenar 13:a

Prevenar 13:a ei saa antaa:

- jos olet tai lapsesi on allerginen (yliherkkä) rokotteen vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai mille tahansa muulle rokotteelle, joka sisältää kurkkumätätoksoidia. Vaikuttava aine ja muut aineosat on lueteltu kohdassa 6. ”Mitä Prevenar 13 sisältää”.
- jos sinulla tai lapsellasi on vakava infektio, johon liittyy korkea kuume (yli 38 °C). Rokotusta lykätään kunnes sinun tai lapsesi vointi on parempi. Vähäinen infektio, esim. vilustuminen, ei ole este rokottamiselle. Keskustele kuitenkin ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai

sairaanhoidajan kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoidajan kanssa ennen rokotusta, jos sinulla tai lapsellasi:

- on tai on aiemmin ollut lääketieteellisiä ongelmia (esim. allergiareaktio tai hengitysvaikeus) Prevenarin tai Prevenar 13:n annoksen jälkeen.
- esiintyy verenvuoto-ongelmia tai sinulle tai hänelle syntyy helposti mustelmia.
- on heikentynyt immuunijärjestelmä (esim. HIV-infektion vuoksi), koska sinä et / hän ei välttämättä saa täyttä hyötyä Prevenar 13:sta.
- on ollut kouristuskohtauksia, koska kuumetta alentavia lääkkeitä voidaan joutua ottamaan ennen Prevenar 13:n antamista. Jos lapsesi ei enää reagoi tai hän saa kouristuskohtauksia (kouristelee) rokotuksen jälkeen, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Ks. myös kohta 4.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoidajan kanssa ennen rokotusta, jos lapsesi syntyi hyvin pienenä keskosena, sillä 28. raskausviikolla tai sitä ennen syntyneillä vauvoilla saattaa olla rokotuksen jälkeen 2–3 päivän ajan normaalia pidempiä taukoja hengityksessä. Ks. myös kohta 4.

Kuten kaikkien muidenkin rokotteiden kohdalla, Prevenar 13 ei suojaa kaikkia rokotettuja henkilöitä.

Prevenar 13 suojaa lapsia vain sellaisia korvatulehduksia vastaan, joiden aiheuttaja on jokin rokotteen sisältämistä *Streptococcus pneumoniae* -tyypeistä. Se ei suojaa muita korvatulehduksia kehittäviä taudinaiheuttajia vastaan.

Muut lääkevalmisteet/rokotteet ja Prevenar 13

Lääkäri saattaa ehdottaa, että annat lapsellesi parasetamolia tai jotain muuta kuumetta alentavaa lääkettä ennen Prevenar 13 -pistosta. Lääkitys saattaa ehkäistä joitakin Prevenar 13:n mahdollisista haittavaikutuksista.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoidajalle, jos käytät / lapsesi parhaillaan käyttää tai olet / lapsesi on äskettäin käyttänyt tai saatat / lapsesi saattaa joutua käyttämään muita lääkkeitä, tai jos olet / hän on äskettäin saanut jonkin muun rokotteen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Prevenar 13 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Prevenar 13 sisältää natriumia

Prevenar 13 sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti, eli siinä ei käytännössä ole natriumia.

3. Miten Prevenar 13 annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja injisoi annoksen (0,5 ml) rokotetta olkavartesi lihakseen tai lapsellesi olkavarren tai alaraajan lihakseen.

6 viikon - 6 kuukauden ikäiset pikkulapset

Lapsesi tulisi normaalisti saada kolmen pistoksen aloitussarja rokotetta, jonka jälkeen annetaan tehosteannos.

- Ensimmäinen pistos voidaan antaa kuuden viikon iästä lähtien.
- Pistosten välin tulee olla vähintään yksi kuukausi.
- Neljäs pistos (tehosteannos) annetaan lapsen ollessa 11–15 kuukauden ikäinen.
- Sinulle ilmoitetaan kun on aika antaa lapsellesi seuraava pistos.

Terveydenhuollon ammattilainen saattaa noudattaa jotain muuta, virallisten suositusten mukaista rokotosohjelmaa. Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta lisätietoja.

Keskokset

Lapsesi rokotukset aloitetaan kolmen pistoksen aloitussarjana. Ensimmäinen pistos voidaan antaa jo kuuden viikon ikäisenä. Annosten välin tulee olla vähintään yksi kuukausi. Lapsesi ollessa 11–15 kuukauden ikäinen hänelle annetaan neljäs pistos (tehosteannos).

Rokottamattomat pikkulapset, yli 7 kuukauden ikäiset lapset ja nuoret

7–11 kuukauden ikäisille pikkulapsille annetaan kaksi pistosta. Pistosten välin tulee olla vähintään yksi kuukausi. Kolmas pistos annetaan toisen elinvuoden aikana.

12–23 kuukauden ikäisille lapsille annetaan kaksi pistosta. Pistosten välin tulee olla vähintään kaksi kuukautta.

2–17 vuoden ikäisille lapsille annetaan yksi pistos.

Lapset ja nuoret, jotka ovat aiemmin saaneet Prevenar-rokotteen

Lapset, joiden rokotukset on aloitettu Prevenarilla, voivat päättää rokotussarjan vaihtamalla Prevenar 13 -rokotteeseen.

Aikaisemmin Prevenarilla rokotetuille **1–5-vuotiaille lapsille** lääkäri tai hoitaja suosittelee vaadittujen Prevenar 13 annosten määrän.

6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille annetaan yksi pistos.

On tärkeää noudattaa lääkärin/apteekkihenkilökunnan/sairaanhoitajan antamia ohjeita, jotta lapsellesi annetaan täysi pistossarja.

Jos unohdat hakea lapsellesi pistoksen määräajassa, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Aikuiset

Aikuisille annetaan yksi pistos.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut pneumokokkirokotteen.

Jos sinulla on kysymyksiä Prevenar 13:n käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai hoitajan puoleen.

Erityisryhmät

Henkilöille, joilla katsotaan olevan suurentunut pneumokokki-infektion riski (kuten ne, joilla on sirppisoluanemia tai HIV-infektio), sekä henkilöille, jotka on aiemmin rokotettu 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella, annetaan ainakin yksi Prevenar 13 -annos.

Henkilöille, joilla on tehty luuytimen kantasolusiirto, voidaan antaa kolme pistosta. Ensimmäinen pistos annetaan 3–6 kuukauden kuluttua kantasolusiirrosta annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Neljäs pistos (tehosteannos) suositellaan annettavaksi 6 kuukauden kuluttua kolmannelta annoksesta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet, Prevenar 13 voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraaviin haittavaikutuksiin sisältyvät ne, joita on raportoitu lapsilla (6 viikon – 5 vuoden ikäiset) Prevenar 13:n käytön yhteydessä:

Yleisimpiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useamman kuin yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Vähentynyt ruokahalu
- Kuume; ärtyneisyys; kipu, arkuus, punaisuus, rokotuspaikan turvotus tai kovettuminen; uneliaisuus; rauhaton uni
- Rokotusalueella 2,5–7,0 cm:n kokoinen punoittava, kova, turvonnut kohta (tehosteannoksen jälkeen ja vanhemmilla lapsilla [joiden ikä on 2–5 vuotta])

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Oksentelu; ripuli
- Yli 39 °C asteen kuume; rokotuskohdan arkuus, joka häittää liikettä, punoitus, kovettuminen, rokotuskohdan turvotus (kooltaan 2,5–7,0 cm) (ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen)
- Ihottuma

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 100:sta) ovat:

- Kouristukset (tai kohtaukset), mukaan lukien korkean kuumeen aiheuttamat
- Nokkosihottuma (urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma)
- Rokotuspaikan punoitus, turvotus tai kovettuma yli 7 cm:n alueella; itku

Harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 1 000:sta) ovat:

- Romahdus tai sokinomainen tila (hypotonis-hyporesponsiivinen episodi)
- Allerginen reaktio (yliherkkyys), mukaan lukien kasvojen/huulien turvotus, hengitysvaikeudet

Seuraaviin haittavaikutuksiin sisältyvät ne, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla (6-17 vuoden ikäiset) Prevenar 13:n käytön yhteydessä:

Yleisimpiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useamman kuin yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Vähentynyt ruokahalu
- Ärtynisyys; rokotuspaikan kipu, arkuus, punoitus tai kovettuma; uneliaisuus; rauhaton uni; pistospaikan arkuus, joka haittaa liikettä

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Päänsärky
- Oksentelu; ripuli
- Ihottuma; nokkosihottuma (urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma)
- Kuume

Sirppisoluanemiaa sairastavien tai HIV-infektioituneiden lasten ja nuorten tai niiden lasten ja nuorten, joille on tehty luuytimen kantasolusiirto, haittavaikutukset olivat samanlaisia, mutta päänsärkyä, oksentelua, ripulia, kuumeita, väsymystä, nivelkipua ja lihaskipua esiintyi hyvin yleisesti.

Lisäksi Prevenar 13:lla todetut haittavaikutukset lapsilla (5-vuotiaaseen asti) markkinoille tulon jälkeen:

- Vakava allerginen reaktio, mukaan lukien sokki (sydän- ja verenkiertojärjestelmän romahdus); angioedeema (huulten, kasvojen tai nielun turvotus)
- Nokkosihottuma (urtikaria), punaisuus ja ärsytys (dermatiitti) ja kutina (pruritus) rokotuspaikassa; punoitus
- Laajentuneet imusolmukkeet tai rauhaset (lymfadenopatia) lähellä rokotuspaikkaa, esim. kainalossa tai nivusissa
- Punaläiskäinen, kutiava ihottuma (erythema multiforme)

Keskosena (28. raskausviikolla tai sitä ennen) syntyneillä vauvoilla saattaa olla 2–3 päivän ajan rokotuksen jälkeen normaalia pidempi hengityksen väli.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu aikuisilla Prevenar 13:n käytön yhteydessä:

Yleisimpiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useamman kuin yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Vähentynyt ruokahalu; päänsärky; ripuli; oksentelu (18–49-vuotiailla)
- Vilunväristykset; väsymys, ihottuma; kipu, punaisuus, pistoskohdan turvotus, kovettuminen tai arkuus, joka vaikuttaa käsivarren liikkeisiin (vaikea kipu tai arkuus antokohdassa 18–39-vuotiailla ja vaikea käsivarren liikerajoitus 18–39-vuotiailla)
- Kivun paheneminen tai uusi kipu nivelissä, kivun paheneminen tai uusi kipu lihaksissa
- Kuume (18–29-vuotiailla)

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Oksentelu (50 vuotta täyttäneillä); kuume (30 vuotta täyttäneillä)

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 100:sta) ovat:

- Pahoinvointi
- Allerginen reaktio (yliherkkyys), mukaan lukien kasvojen/huulien turvotus, hengitysvaikeudet
- Suurentuneet imusolmukkeet tai -rauhaset (lymfadenopatia) pistoskohdan ympärillä, kuten kainalossa.

Haittavaikutukset olivat samanlaisia HIV-infektoituneilla aikuisilla. Kuume ja oksentelu olivat hyvin yleisiä ja pahoinvointi yleistä.

Aikuisilla, joille on tehty luuytimen kantasolusiirto, oli samanlaisia haittavaikutuksia. Kuume ja oksentelu olivat hyvin yleisiä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos sinä tai lapsesi havaitsette haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Prevenar 13:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Prevenar 13 sisältää

Vaikuttavat aineet ovat CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin konjugoituja polysakkarideja:

- 2,2 mikrog serotyypin 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F polysakkaridia
- 4,4 mikrog serotyypin 6B polysakkaridia.

1 annos (0,5 ml) sisältää noin 32 mikrog CRM₁₉₇-kantajaproteiinia, joka on adsorboitu alumiinifosfaattiin (0,125 mg alumiinia).

Muut aineet ovat natriumkloridi, meripihkahappo, polysorbaatti 80 ja vesi injektioita varten.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Rokote on valkoinen injektioneste, suspensio, ja se toimitetaan kerta-annoksena injektioapullossa (0,5 ml). Pakkauskoot ovat 1, 5, 10, 25 ja 50 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

Мyyntiluvan haltija:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade
Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvijā

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Säilytyksen aikana voidaan havaita valkoista sakkaa ja pinnalla kirkas liuos. Tämä ei ole laadun heikkenemisen merkki.

Tarkista silmämääräisesti, ettei liuoksessa näy asiaankuulumattomia hiukkasia ja ettei liuoksen fyysikaalinen ulkonäkö ole epänormaali. Jos näin on, älä käytä liuosta.

Ravista huolellisesti ennen käyttöä, jotta muodostuu homogeeninen valkoinen suspensio.

Annostelee koko annos.

Prevenar 13 annostellaan vain lihakseen. Älä annostelee suoneen.

Prevenar 13:a ei saa sekoittaa muiden rokotteiden kanssa samassa ruiskussa.

Prevenar 13:a voidaan antaa samanaikaisesti muiden lapsuusajan rokotteiden kanssa. Tällöin tulee käyttää eri pistoskohtia.

Prevenar 13 voidaan antaa 50 vuotta täyttäneille aikuisille samanaikaisesti trivalentin tai tetravalentin

inaktivoidun influenssarokotteen kanssa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Prevenar 13 injektioneste, suspensio, moniannospakkaus

Konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote (13-valenttinen, adsorboitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan tätä rokotetta, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai hoitajan puoleen.
- Tämä rokote on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön.
- Jos sinä tai lapsesi havaitsette haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka koettuja haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Prevenar 13 on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Prevenar 13:a
3. Miten Prevenar 13 annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Prevenar 13:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Prevenar 13 on ja mihin sitä käytetään

Prevenar 13 on pneumokokkirokote, joka annetaan

- **6 viikon – 17 vuoden ikäisille lapsille** ja joka auttaa suojaamaan heitä sairauksilta, kuten aivokalvotulehdukselta (aivojen ympärille kehittyvä tulehdus), sepsikseltä tai bakteremialta (bakteereja verenkierrossa), keuhkokuumeelta ja korvatulehduksilta.
- **18 vuotta täyttäneille aikuisille** ja joka auttaa ehkäisemään sairauksia, kuten keuhkokuumetta (keuhkotulehdus), sepsistä tai bakteremiaa (bakteeri on verenkierrossa) ja aivokalvotulehdusta (aivojen ympärille kehittyvä tulehdus),

joiden aiheuttajana on *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin 13 tyyppiä.

Prevenar 13 suojaa kolmeatoista *Streptococcus pneumoniae* -bakteerityyppiä vastaan ja korvaa Prevenar-valmisteen, joka suojasi seitsemää tyyppiä vastaan.

Rokote auttaa kehoa valmistamaan omia vasta-aineita, jotka suojaavat sinua tai lastasi näitä sairauksia vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Prevenar 13:a

Prevenar 13:a ei saa antaa:

- jos olet tai lapsesi on allerginen (yliherkkä) rokotteen vaikuttaville aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6) tai mille tahansa muulle rokotteelle, joka sisältää kurkkumätätoksoidia. Vaikuttava aine ja muut aineosat on lueteltu kohdassa 6. ”Mitä Prevenar 13 sisältää”.

- jos sinulla tai lapsellasi on vakava infektio, johon liittyy korkea kuume (yli 38 °C). Rokitusta lykätään kunnes sinun tai lapsesi vointi on parempi. Vähäinen infektio, esim. vilustuminen, ei ole este rokottamiselle. Keskustele kuitenkin ensin lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokitusta, jos sinulla tai lapsellasi:

- on tai on aiemmin ollut lääketieteellisiä ongelmia (esim. allergiareaktio tai hengitysvaikeus) Prevenarin tai Prevenar 13:n annoksen jälkeen.
- esiintyy verenvuoto-ongelmia tai sinulle tai hänelle syntyy helposti mustelmia.
- on heikentynyt immuunijärjestelmä (esim. HIV-infektion vuoksi), koska sinä et / hän ei välttämättä saa täyttä hyötyä Prevenar 13:sta.
- on ollut kouristuskohtauksia, koska kuumetta alentavia lääkkeitä voidaan joutua ottamaan ennen Prevenar 13:n antamista. Jos lapsesi ei enää reagoi tai hän saa kouristuskohtauksia (kouristelee) rokituksen jälkeen, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Ks. myös kohta 4.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen rokitusta, jos lapsesi syntyi hyvin pienenä keskosena, sillä 28. raskausviikolla tai sitä ennen syntyneillä vauvoilla saattaa olla rokituksen jälkeen 2–3 päivän ajan normaalia pidempiä taukoja hengityksessä. Ks. myös kohta 4.

Kuten kaikkien muidenkin rokotteiden kohdalla, Prevenar 13 ei suojaa kaikkia rokotettuja henkilöitä.

Prevenar 13 suojaa lapsia vain sellaisia korvatulehduksia vastaan, joiden aiheuttaja on jokin rokotteen sisältämistä *Streptococcus pneumoniae* -tyypeistä. Se ei suojaa muita korvatulehduksia kehittäviä taudinaiheuttajia vastaan.

Muut lääkevalmisteet/rokotteet ja Prevenar 13

Lääkäri saattaa ehdottaa, että annat lapsellesi parasetamolia tai jotain muuta kuumetta alentavaa lääkettä ennen Prevenar 13 -pistosta. Lääkitys saattaa ehkäistä joitakin Prevenar 13:n mahdollisista haittavaikutuksista.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät / lapsesi parhaillaan käyttää tai olet / lapsesi on äskettäin käyttänyt tai saatat / lapsesi saattaa joutua käyttämään muita lääkkeitä, tai jos olet / hän on äskettäin saanut jonkin muun rokotteen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Prevenar 13 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset” mainituista vaikutuksista saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

Prevenar 13 sisältää natriumia

Prevenar 13 sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti, eli siinä ei käytännössä ole natriumia.

3. Miten Prevenar 13 annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja injisoi annoksen (0,5 ml) rokotetta olkavartesi lihakseen tai lapsellesi olkavarren tai alaraajan lihakseen.

6 viikon - 6 kuukauden ikäiset pikkulapset

Lapsesi tulisi normaalisti saada kolmen pistoksen aloitussarja rokotetta, jonka jälkeen annetaan tehosteannos.

- Ensimmäinen pistos voidaan antaa kuuden viikon iästä lähtien.
- Pistosten välin tulee olla vähintään yksi kuukausi.
- Neljäs pistos (tehosteannos) annetaan lapsen ollessa 11–15 kuukauden ikäinen.
- Sinulle ilmoitetaan kun on aika antaa lapsellesi seuraava pistos.

Terveydenhuollon ammattilainen saattaa noudattaa jotain muuta, virallisten suositusten mukaista rokotosohjelmaa. Kysy lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta lisätietoja.

Keskokset

Lapsesi rokotukset aloitetaan kolmen pistoksen aloitussarjana. Ensimmäinen pistos voidaan antaa jo kuuden viikon ikäisenä. Annosten välin tulee olla vähintään yksi kuukausi. Lapsesi ollessa 11–15 kuukauden ikäinen hänelle annetaan neljäs pistos (tehosteannos).

Rokottamattomat pikkulapset, yli 7 kuukauden ikäiset lapset ja nuoret

7–11 kuukauden ikäisille pikkulapsille annetaan kaksi pistosta. Pistosten välin tulee olla vähintään yksi kuukausi. Kolmas pistos annetaan toisen elinvuoden aikana.

12–23 kuukauden ikäisille lapsille annetaan kaksi pistosta. Pistosten välin tulee olla vähintään kaksi kuukautta.

2–17 vuoden ikäisille lapsille annetaan yksi pistos.

Lapset ja nuoret, jotka ovat aiemmin saaneet Prevenar-rokotteen

Lapset, joiden rokotukset on aloitettu Prevenarilla, voivat päättää rokotussarjan vaihtamalla Prevenar 13 -rokotteeseen.

Aikaisemmin Prevenarilla rokotetuille **1–5-vuotiaille lapsille** lääkäri tai hoitaja suosittelee vaadittujen Prevenar 13 annosten määrän.

6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille annetaan yksi pistos.

On tärkeää noudattaa lääkärin/apteekkihenkilökunnan/sairaanhoitajan antamia ohjeita, jotta lapsellesi annetaan täysi pistossarja.

Jos unohdat hakea lapsellesi pistoksen määräajassa, kysy neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta.

Aikuiset

Aikuisille annetaan yksi pistos.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos olet aiemmin saanut pneumokokkrokotteeseen.

Jos sinulla on kysymyksiä Prevenar 13:n käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai hoitajan puoleen.

Erityisryhmät

Henkilöille, joilla katsotaan olevan suurentunut pneumokokki-infektion riski (kuten ne, joilla on sirppisoluanemia tai HIV-infektio), sekä henkilöille, jotka on aiemmin rokotettu 23-valenttisella pneumokokkipolysakkaridirokotteella, annetaan ainakin yksi Prevenar 13 -annos.

Henkilöille, joilla on tehty luuytimen kantasolusiirto, voidaan antaa kolme pistosta. Ensimmäinen pistos annetaan 3–6 kuukauden kuluttua kantasolusiirrosta annosvälin ollessa vähintään 1 kuukausi. Neljäs pistos (tehosteannos) suositellaan annettavaksi 6 kuukauden kuluttua kolmannelta annoksesta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki rokotteet, Prevenar 13 voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraaviin haittavaikutuksiin sisältyvät ne, joita on raportoitu lapsilla (6 viikon – 5 vuoden ikäiset) Prevenar 13:n käytön yhteydessä:

Yleisimpiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useamman kuin yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Vähentynyt ruokahalu
- Kuume; ärtyneisyys; kipu, arkuus, punaisuus, rokotuspaikan turvotus tai kovettuminen; uneliaisuus; rauhaton uni
- Rokotusalueella 2,5–7,0 cm:n kokoinen punoittava, kova, turvonnut kohta (tehosteannoksen jälkeen ja vanhemmilla lapsilla [joiden ikä on 2–5 vuotta])

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Oksentelu; ripuli
- Yli 39 °C asteen kuume; rokotuskohdan arkuus, joka häittää liikettä, punoitus, kovettuminen, rokotuskohdan turvotus (kooltaan 2,5–7,0 cm) (ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen)
- Ihottuma

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 100:sta) ovat:

- Kouristukset (tai kohtaukset), mukaan lukien korkean kuumeen aiheuttamat
- Nokkosihottuma (urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma)
- Rokotuspaikan punoitus, turvotus tai kovettuma yli 7 cm:n alueella; itku

Harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 1 000:sta) ovat:

- Romahdus tai sokinomainen tila (hypotonis-hyporesponsiiivinen episodi)
- Allerginen reaktio (yliherkkyys), mukaan lukien kasvojen/huulien turvotus, hengitysvaikeudet

Seuraaviin haittavaikutuksiin sisältyvät ne, joita on raportoitu lapsilla ja nuorilla (6-17 vuoden ikäiset) Prevenar 13:n käytön yhteydessä:

Yleisimpiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useamman kuin yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Vähentynyt ruokahalu
- Ärtynisyys; rokotuspaikan kipu, arkuus, punoitus, turvotus tai kovettuma; uneliaisuus; rauhaton uni; pistospaikan arkuus, joka haittaa liikettä

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Päänsärky
- Oksentelu; ripuli
- Ihottuma; nokkosihottuma (urtikaria tai urtikarian kaltainen ihottuma)
- Kuume

Sirppisoluanemiaa sairastavien tai HIV-infektioituneiden lasten ja nuorten tai niiden lasten ja nuorten, joille on tehty luuytimen kantasolusiirto, haittavaikutukset olivat samanlaisia, mutta päänsärkyä, oksentelua, ripulia, kuumetta, väsymystä, nivelkipua ja lihaskipua esiintyi hyvin yleisesti.

Lisäksi Prevenar 13:lla todetut haittavaikutukset lapsilla (5-vuotiaaseen asti) markkinoille tulon jälkeen:

- Vakava allerginen reaktio, mukaan lukien sokki (sydän- ja verenkiertojärjestelmän romahdus); angioedeema (huulten, kasvojen tai nielun turvotus)
- Nokkosihottuma (urtikaria), punaisuus ja ärsytys (dermatiitti) ja kutina (pruritus) rokotuspaikassa; punoitus
- Laajentuneet imusolmukkeet tai rauhaset (lymfadenopatia) lähellä rokotuspaikkaa, esim. kainalossa tai nivusissa
- Punaläiskäinen, kutiava ihottuma (erythema multiforme)

Keskosena (28. raskausviikolla tai sitä ennen) syntyneillä vauvoilla saattaa olla 2–3 päivän ajan rokotuksen jälkeen normaalia pidempi hengityksen väli.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu aikuisilla Prevenar 13:n käytön yhteydessä:

Yleisimpiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useamman kuin yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Vähentynyt ruokahalu; päänsärky; ripuli; oksentelu (18–49-vuotiailla)
- Vilunväristykset; väsymys, ihottuma; kipu, punaisuus, pistoskohdan turvotus, kovettuminen tai arkuus, joka vaikuttaa käsivarren liikkeisiin (vaikea kipu tai arkuus antokohdassa 18–39-vuotiailla ja vaikea käsivarren liikerajoitus 18–39-vuotiailla)
- Kivun paheneminen tai uusi kipu nivelissä, kivun paheneminen tai uusi kipu lihaksissa
- Kuume (18–29-vuotiailla)

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 10:stä) ovat:

- Oksentelu (50 vuotta täyttäneillä); kuume (30 vuotta täyttäneillä)

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä korkeintaan yhden rokoteannoksen yhteydessä 100:sta) ovat:

- Pahoinvointi
- Allerginen reaktio (yliherkkyys), mukaan lukien kasvojen/huulien turvotus, hengitysvaikeudet
- Suurentuneet imusolmukkeet tai -rauhaset (lymfadenopatia) pistoskohdan ympärillä, kuten kainalossa.

Haittavaikutukset olivat samanlaisia HIV-infektoituneilla aikuisilla. Kuume ja oksentelu olivat hyvin yleisiä ja pahoinvointi yleistä.

Aikuisilla, joille on tehty luuytimen kantasolusiirto, oli samanlaisia haittavaikutuksia. Kuume ja oksentelu olivat hyvin yleisiä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos sinä tai lapsesi havaitsette haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Prevenar 13:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Ensimmäisen käytön jälkeen valmistetta voidaan säilyttää jääkaapissa korkeintaan 28 vuorokauden ajan.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Prevenar 13 sisältää

Vaikuttavat aineet ovat CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin konjugoituja polysakkarideja:

- 2,2 mikrog serotyypin 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F polysakkaridia
- 4,4 mikrog serotyypin 6B polysakkaridia

1 annos (0,5 ml) sisältää noin 32 mikrog CRM₁₉₇-kantajaproteiinia, joka on adsorboitu alumiinifosfaattiin (0,125 mg alumiinia).

Muut aineet ovat natriumkloridi, meripihkahappo, polysorbaatti 80, 2-fenoksietanoli ja vesi injektioita varten.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoot

Rokote on valkoinen injektioneste, suspensio, ja se toimitetaan moniannospakkauksessa (4 x 0,5 ml:n annos). Pakkauskoot ovat 1, 5, 10, 25 ja 50 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

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

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

Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

España
Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade
Unipessoal Lda
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvijā

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Säilytyksen aikana voidaan havaita valkoista sakkaa ja pinnalla kirkas liuos. Tämä ei ole laadun heikkenemisen merkki.

Tarkista silmämääräisesti, ettei liuoksessa näy asiaankuulumattomia hiukkasia ja ettei liuoksen fyysikaalinen ulkonäkö ole epänormaali. Jos näin on, älä käytä liuosta.

Ravista huolellisesti ennen käyttöä, jotta muodostuu homogeeninen valkoinen suspensio.

Annostelee koko annos.

Prevenar 13 annostellaan vain lihakseen. Älä annostelee suoneen.

Prevenar 13:a ei saa sekoittaa muiden rokotteiden kanssa samassa ruiskussa.

Prevenar 13:a voidaan antaa samanaikaisesti muiden lapsuusajan rokotteiden kanssa. Tällöin tulee käyttää eri pistoskohtia.

Prevenar 13 voidaan antaa 50 vuotta täyttäneille aikuisille samanaikaisesti trivalentin tai tetraivalentin inaktivoidun influenssarokotteen kanssa.

Ensimmäisen käytön jälkeen valmistetta voidaan säilyttää jääkaapissa korkeintaan 28 vuorokauden ajan.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.