

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Prevenar 13 szuszpenziós injekció

Pneumococcus poliszacharid konjugált vakcina (13-valens, adszorbeált).

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 0,5 ml-es adag tartalmaz:

Pneumococcus poliszacharid 1-es szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 3-as szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 4-es szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 5-ös szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 6A szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 6B szerotípus <sup>1</sup>	4,4 µg
Pneumococcus poliszacharid 7F szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 9V szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 14-es szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 18C szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 19A szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 19F szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 23F szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup>CRM<sub>197</sub> hordozófehérjéhez konjugálva, alumínium-foszfáthoz adszorbeálva.

Körülbelül 32 µg CRM<sub>197</sub> hordozófehérjét és 0,125 mg alumíniumot tartalmaz adagonként (0,5 ml).

### Ismert hatású segédanyagok:

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció.

A vakcina homogén, fehér szuszpenzió.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Aktív immunizálásra *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív megbetegedés, pneumonia és akut otitis media megelőzésére csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél 6 hetes kortól 17 éves korig.

Aktív immunizálásra a *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív pneumococcus betegség és pneumonia megelőzésére 18 éves és idősebb felnőtteknél, valamint időseknél.

A specifikus pneumococcus szerotípusok elleni védelemmel kapcsolatos információkat lásd a 4.4 és 5.1 pontban.

A Prevenar 13 alkalmazásáról a hivatalos ajánlások alapján kell dönten, figyelembe véve az invazív betegség és a pneumonia kockázatát a különböző korcsoportokban, a fennálló komorbiditásokat, valamint a különböző földrajzi területeken a szerotípusok epidemiológiájának változatosságát.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Prevenar 13-mal történő immunizálás rendjének a hivatalos ajánlásokon kell alapulnia.

### Adagolás

#### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

Azoknál a csecsemőknél, akik az első dózist Prevenar 13-ból kapják, az oltási sorozatot javasolt Prevenar 13-mal befejezni.

#### 6 hetes-6 hónapos csecsemők

##### *Három részoltásból álló alapimmunizálás*

A javasolt oltási sorozat négy, egyenként 0,5 ml-es adagból áll. A csecsemőkori alapimmunizálás három adagból áll, melyek közül az első részoltást általában 2 hónapos korban adják. Az egyes részoltások között legalább 1 hónapos szünetet kell tartani. Az első részoltás már akár 6 hetes korban beadható. A negyedik (emlékeztető) részoltás 11-15 hónapos korban ajánlott.

##### *Két részoltásból álló alapimmunizálás*

Amennyiben a Prevenar 13 az általános csecsemőimmunizációs program részeként kerül beadásra, három, egyenként 0,5 ml-es részoltásból álló alternatív adagolási rend is választható. Az első részoltást kéthónapos kortól lehet beadni, ezt követően a második részoltás legalább 2 hónappal később adható. A harmadik (emlékeztető) oltás beadása 11-15 hónapos korban ajánlott (lásd 5.1 pont).

#### Koraszülöttek (< 37. gesztációs hét)

Koraszülöttek esetében a javasolt oltási sorozat négy, egyenként 0,5 ml-es adagból áll. A csecsemőkori alapimmunizálás három adagból áll, melyek közül az első részoltást 2 hónapos korban adják. Az egyes részoltások között legalább 1 hónapos szünetet kell tartani. Az első részoltás már akár 6 hetes korban beadható. A negyedik (emlékeztető) oltás 11-15 hónapos korban ajánlott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### Be nem oltott, 7 hónapos vagy annál idősebb csecsemők és gyermekek

##### *7-11 hónapos csecsmők*

Két, egyenként 0,5 ml-es részoltás, a részoltások között legalább 1 hónapos szünettel. Egy harmadik részoltás javasolt a második életévben.

##### *12-23 hónapos gyermekek*

Két, egyenként 0,5 ml-es részoltás, a részoltások között legalább 2 hónapos szünettel (lásd 5.1 pont).

##### *2-17 éves gyermekek és serdülők*

Egyetlen egyszeri 0,5 ml-es oltás.

#### A Prevenar 13 immunizációs rendje csecsemőknél és gyermekeknél, akiket korábban (7-valens) Prevenar-ral (*Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F szerotípusok) oltottak

A Prevenar 13 tartalmazza ugyanazt a 7 szerotípust, melyeket a Prevenar is, azonos hordozófehérjét (CRM<sub>197</sub>) használva.

Azoknál a csecsemőknél és gyerekeknél, akiknek az immunizációját Prevenar-ral kezdték, az oltási

sorozat bármely pontján Prevenar 13-ra válhatnak.

*Fiatal (12-59 hónapos) gyermekek, akik a teljes Prevenar (7-valens) immunizációs sorozatot megkapták*

Azoknak a fiatal gyermekeknek, akiknek a Prevenar-ral (7-valens) történt immunizálása teljesnek tekinthető, egy 0,5 ml-es Prevenar 13 oltást kell kapniuk annak érdekében, hogy a további 6 szerotípussal szemben immunválaszt váltsanak ki. Ezt a Prevenar 13 oltást legalább 8 héttel az utolsó Prevenar (7-valens) oltást követően kell beadni (lásd 5.1 pont).

*5-17 éves gyermekek és serdülők*

Az 5-17 éves gyermekek egyetlen Prevenar 13 oltást kaphatnak, ha korábban egy vagy több Prevenar oltást kaptak. Ezt a Prevenar 13 oltást legalább 8 héttel az utolsó Prevenar (7-valens) oltást követően kell beadni (lásd 5.1 pont).

18 éves és iánál dősebb felnőttek, valamint idősek

Egyetlen egyszeri adag.

Egy későbbi Prevenar 13 dózissal való újraoltás szükségességét nem állapították meg.

Ha a 23-valens pneumococcus polisacharid vakcina alkalmazását megfelelőnek tartják, akkor a korábbi pneumococcus vakcinációs státuszra való tekintet nélkül a Prevenar 13-at kell először beadni (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Speciális populációk

Azok, akiket alapbetegségük (például sarlósejtes anaemia vagy HIV-fertőzés) invazív pneumococcus betegségekre hajlamosít, beleértve azokat is, akik korábban egy vagy több adag 23-valens pneumococcus polisacharid vakcinát kaptak, legalább egy adag Prevenar 13-at kaphatnak (lásd 5.1 pont).

A hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt személyek esetén a javasolt immunizálási sorozat négy adag, egyenként 0,5 ml Prevenar 13 adásából áll. Az alapimmunizálás három dózisból áll, az elsőt a hemopoetikus őssejt-transzplantáció után 3–6 hónappal kell adni, majd a többi legalább 1 hónapos időközzel. A negyedik (emlékeztető) adag a harmadik dózis után 6 hónappal javasolt (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A vakcinát intramuscularis injekció formájában kell beadni. A beadásra előnyben részesítendő területek csecsemőknél a comb anterolateralis része (musculus vastus lateralis) vagy gyermekeknél és felnőtteknél a felkaron a musculus deltoideus.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a diphtheria toxoiddal szembeni túlérzékenység.

Csakúgy, mint más vakcinák esetében, a Prevenar 13 alkalmazását is el kell halasztani akut, magas lázzal járó betegségek esetén. Ugyanakkor egy enyhébb infekció, mint például a megfázás, nem teszi szükségessé az oltás elhalasztását.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Prevenar 13-at tilos intravascularisan beadni.

Mint minden injektálható oltóanyag esetében, a vakcina beadását követő ritka anaphylaxiás reakció esetére megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek mindig rendelkezésre kell állnia.

Ez az oltóanyag nem adható intramuscularis injekcióban thrombocytopeniás vagy egyéb, az intramuscularis injekció alkalmazását kontraindikáló véralvadási zavarban szenvedő egyéneknek, de adható subcutan, ha a lehetséges előny egyértelműen meghaladja a kockázatokat (lásd 5.1 pont).

A Prevenar 13 csak azokkal a *Streptococcus pneumoniae* szerotípusokkal szemben nyújt védelmet, melyeket a vakcina tartalmaz, nem nyújt azonban védelmet egyéb, invazív megbetegedést, pneumóniát vagy otitis mediát okozó mikroorganizmusokkal szemben. Ahogy más vakcina, úgy a Prevenar 13 sem védi meg az összes beoltott személyt a pneumococcus okozta betegséggel szemben. Az Ön országára vonatkozó legfrissebb epidemiológiai információkért keresse meg az illetékes nemzeti szervezetet.

Az akár immunszuppresszív kezelés alkalmazása, genetikai defektus, humán immundeficiencia vírus (HIV) okozta fertőzés vagy egyéb okok miatt károsodott immunválaszú egyéneknél az aktív immunizációra adott antitest-válasz csökkent lehet.

Korlátozott számú, sarlósejtes anaemiában és HIV-fertőzésben szenvedő, illetve hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt beteg esetében áll rendelkezésre adat a biztonságosságra és az immunogenitásra vonatkozóan (lásd 5.1 pont). Nem állnak rendelkezésre a Prevenar 13-ra vonatkozó biztonságossági és immunogenitási adatok a más okból legyengült immunrendszerű, specifikus csoportokban (pl. malignitás vagy nephrosis szindróma), és a vakcinációt egyéneként kell mérlegelni.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

#### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

A klinikai vizsgálatok során a Prevenar 13 a vakcinában lévő mind a 13 szerotípus ellen immunválaszt váltott ki. Az emlékeztető oltást követően a 3-as szerotípus által kiváltott immunválasz nem emelkedett a csecsemőoltási programban tapasztalt szint fölé. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége a 3-as szerotípus immunmemóriát kiváltó hatását tekintve nem ismert (lásd 5.1 pont).

Az 1-es, 3-as és 5-ös szerotípusokra funkcionális antitestekkel reagálók (OPA [opsonophagocytic assay]-titerek  $\geq 1:8$ ) aránya magas volt. Ugyanakkor az OPA geometriai átlagtiter alacsonyabb volt, mint a védőoltás bármely további szerotípusai esetében; a protektív hatásosságra vonatkozó megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert (lásd 5.1 pont).

Korlátozott számú adat azt bizonyította, hogy a 7-valens Prevenar (három részoltásból álló alapimmunizálás) elfogadható immunválaszt idéz elő sarlósejtes anaemiában szenvedő csecsemőknél, és a biztonságossági profil hasonló volt, mint amelyet a nem magas rizikójú csoportok esetében figyeltek meg (lásd 5.1 pont).

A 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek meg kell kapniuk az életkoruknak megfelelő Prevenar 13 oltási sorozatot (lásd 4.2 pont). A konjugált pneumococcus vakcina alkalmazása nem helyettesíti a 23-valens pneumococcus poliszacharid oltás alkalmazását azoknál a 2 évesnél idősebb gyermekeknél, akik a *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív megbetegedések szempontjából nagy kockázatot jelentő betegségben szenvednek (pl. sarlósejtes anaemia, asplenia, HIV-fertőzés, krónikus betegségben vagy immunrendszeri károsodásban szenvedő betegek). Azoknak a rizikócsoportba tartozó, 24 hónaposnál idősebb gyermekeknek, akiket megelőzően már oltottak Prevenar 13-mal, akkor kell 23-valens pneumococcus poliszacharid oltást kapniuk, amikor ajánlott. A konjugált pneumococcus oltás (Prevenar 13) és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina között legalább 8 hétnek kell eltelnie. Nincs rendelkezésre álló adat arra vonatkozóan, hogy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina adása nem oltott gyermekeknél vagy Prevenar 13-mal előzetesen oltott gyermekeknél eredményezhet-e csökkent válaszkészséget a Prevenar 13 további dózisaival szemben.

Az apnoe kialakulásának lehetséges kockázatát és a légzés 48-72 órán keresztül történő figyelésének szükségességét mérlegelni kell, ha az alapimmunizálást éretlen ( $\leq 28$ . gestációs hétre született)

koraszülött kapja, különösen, ha az anamnézisében a légzőrendszer éretlensége szerepel. Mivel a vakcináció sok előnnyel jár a csecsemők ezen csoportjában, a vakcina beadásától nem szabad elzárkózni, illetve a beadást halogatni.

A vakcinában lévő szerotípusok esetén az otitis media elleni védelem várhatóan alacsonyabb lesz, mint az invazív megbetegedésekkel szembeni védelem. Mivel otitis mediát számos, az oltóanyagban lévő pneumococcus szerotípusoktól eltérő egyéb mikroorganizmus is okoz, ezért az összes otitis mediával szembeni védelem várhatóan alacsony lesz (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a Prevenar 13-at Infanrix hexa-val (DTPa-HBV-IPV/Hib) egyidejűleg alkalmazzák, a lázas reakciók aránya hasonló ahhoz, mint amit az egyidejűleg alkalmazott Prevenar (7-valens) és Infanrix hexa esetében tapasztaltak (lásd 4.8 pont). A Prevenar 13 és az Infanrix hexa egyidejű beadásakor megnövekedett gyakorisággal érkeztek jelentések convulsiókról (lázval vagy a nélkül) és hypotoniás-hyporesponsív epizódokról (HHE) (lásd 4.8 pont).

A helyi terápiás ajánlásoknak megfelelő lázcsillapítás megkezdése ajánlott azoknál a gyerekeknél, akik görcsrohamokkal járó betegségben szenvednek, vagy akiknek az anamnézisében lázgörcs szerepel, és minden olyan gyerek esetében, aki a Prevenar 13-at teljessejt-tartalmú pertussis oltással egyidejűleg kapja.

#### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

##### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

A Prevenar 13 egyidejűleg adható a következő vakcina antigénekkal, akár monovalens, akár kombinált védőoltások formájában: diphteria, tetanus, acellularis vagy teljes sejtes pertussis, b típusú *Haemophilus influenzae*, inaktivált poliomyelitis, hepatitis B (az Infanrix hexa-val kapcsolatos útmutatót lásd a 4.4 pontban), C szerocsoportú meningococcus, kanyaró, mumps, rubeola, bárányhimlő és rotavírus vakcina.

A Prevenar 13 ugyancsak egyidejűleg adható 12–23 hónapos korban a tetanusz toxoiddal konjugált A, C, W és Y szerocsoportú meningococcus poliszacharid vakcinával olyan gyermekeknek, akiket előzőleg már megfelelően alapimmunizáltak Prevenar 13-mal (a helyi ajánlások szerint).

A profilaktikusan alkalmazott lázcsillapító készítményeknek (ibuprofen és paracetamol) a Prevenar 13 által kiváltott immunválaszra kifejtett hatását értékelő, forgalomba hozatalt követő klinikai vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy a paracetamol egyidejű vagy a védőoltással azonos napon történő alkalmazása csökkentheti a csecsemőkori alapimmunizálást követően a Prevenar 13 által kiváltott immunválaszt. A 12 hónapos korban adott emlékeztető oltásra adott immunválasz nem volt érintett. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert.

##### 6-17 éves gyermekek és serdülők

Jelenleg nem áll rendelkezésre adat egyéb vakcinákkal történő együttes alkalmazásra vonatkozóan.

##### 18-49 éves felnőttek

Egyéb vakcinákkal történő együttes alkalmazásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

##### 50 éves és annál idősebb felnőttek

A Prevenar 13 beadható egyidejűleg a szezonális trivalens inaktivált influenza vakcinával (TIV).

Két, 50-59 éves, valamint 65 éves és idősebb felnőttekkel végzett vizsgálatban bizonyították, hogy a Prevenar 13 beadható egyidejűleg a trivalens inaktivált influenza vakcinával (TIV). A mindhárom TIV antigénre adott válasz hasonló volt akkor, amikor a TIV-et önmagában vagy a Prevenar 13-mal adták

egyidejűleg.

Amikor a Prevenar 13-at TIV-val egyidejűleg adták, akkor a Prevenar 13-ra adott immunválasz gyengébb volt annál, mint amikor a Prevenar 13-at önmagában adták, ugyanakkor nem volt hosszú távú hatása a keringő antitestek szintjére.

Egy harmadik vizsgálatban, amelyet 50–93 éves felnőttekkel végeztek, bizonyították, hogy a Prevenar 13 egyidejűleg beadható a szezonális kvadri-valens inaktivált influenza vakcinával. A kvadri-valens influenza vakcina mind a négy törzsére adott immunválasz hasonlóan (non-inferior) bizonyult, amikor a Prevenar 13-at a kvadri-valens influenza vakcinával egyidejűleg adták, mint amikor a kvadri-valens influenza vakcinát önmagában adták.

A Prevenar 13-ra adott immunválasz hasonlóan (non-inferior) bizonyult, amikor a Prevenar 13-at a kvadri-valens influenza vakcinával egyidejűleg adták, mint amikor a Prevenar 13-at önmagában adták. A tri-valens vakcinákkal való együttes alkalmazáskor azt tapasztalták, hogy egyes pneumococcus szerotípusokra adott immunválasz alacsonyabb volt, ha a két vakcinát együttesen alkalmazták.

Más oltóanyagokkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

A különböző, injekcióban adható vakcinákat mindig különböző oltási helyekre kell beadni.

A Prevenar 13 és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina egyidejű alkalmazását nem vizsgálták. A Prevenar 13-at 1 évvel a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina után adva a klinikai vizsgálatokban az immunválasz az összes szerotípus esetén gyengébb volt ahhoz képest, mint amikor a Prevenar 13-at olyan alanyoknak adták, akiket korábban nem immunizáltak 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A 13-valens pneumococcus konjugált vakcina terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Ezért terhesség alatt a Prevenar 13 alkalmazását kerülni kell.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a 13-valens pneumococcus konjugált vakcina kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

##### Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Prevenar 13 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a 4.8 „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” című pontban leírt hatások némelyike átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A forgalomba hozatalt követő jelentések gyakoriságának elemzése azt valószínűsíti, hogy a Prevenar 13-at önmagában alkalmazó csoporttal összehasonlítva megnőtt a lázzal járó vagy láz nélküli convulsiók és a HHE kockázata abban a csoportban, ahol a Prevenar 13-at Infanrix hexa-val együtt alkalmazták.

Az ebben a pontban felsorolt, a klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően minden korcsoportban jelentett mellékhatások szervrendszeri kategóriánként csökkenő gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $\leq 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

A védőoltás biztonságosságát kontrollos klinikai vizsgálatokban értékelték, melyek során 14 267 védőoltást adtak be 4429 egészséges csecsemőnek, az első oltás esetében 6 hetes kortól, az emlékeztető oltásnál pedig 11-16 hónapos kortól. A Prevenar 13-at valamennyi csecsemőkön végzett vizsgálatban a szokásos gyermekkori védőoltásokkal egyidejűleg alkalmazták (lásd. 4.5 pont).

Háromszázötvennégy, korábban be nem oltott gyermek (7 hónapostól - 5 éves korig) esetében is vizsgálták a biztonságosságot.

A 6 hetes és 5 éves kor közötti gyermekeknél leggyakrabban jelentett mellékhatások az oltás helyén fellépő reakciók, láz, ingerlékenység, étvágycsökkenés, illetve aluszékonyság és/vagy álmatlanság voltak.

Egy klinikai vizsgálat során, melyben a csecsemőket 2, 3 és 4 hónapos korban oltották be, nagyobb arányban jelentettek  $\geq 38^\circ\text{C}$ -os lázat azok között a csecsemők között, akik a Prevenar-t (7-valens) Infanrix hexa-val egyidejűleg kapták (28,3% - 42,3%), mint azok között, akik az Infanrix hexa-t önmagában kapták (15,6% - 23,1%). A 12-15 hónapos korban adott emlékeztető oltást követően  $\geq 38^\circ\text{C}$ -os lázról számoltak be a Prevenar-t (7-valens) és az Infanrix hexa-t egyidőben kapó csecsemők 50,0%-ánál, összehasonlítva az Infanrix hexa-t önmagában kapóknál tapasztalt 33,6%-kal. Ezek a reakciók leginkább közepesen súlyosak ( $39^\circ\text{C}$ -os vagy alacsonyabb testhőmérséklet) és átmenetiek voltak.

A 12 hónaposnál idősebb gyermekek esetében az oltás helyén fellépő reakciók nagyobb arányát jelentették, mint a Prevenar 13-mal az alapimmunizálás során oltott csecsemőknél.

#### *Klinikai vizsgálatokban kimutatott mellékhatások*

A klinikai vizsgálatokban a Prevenar 13 biztonságossági profilja megegyezett a Prevenar-ével. A felsorolt gyakoriságok a Prevenar 13 klinikai vizsgálatai során értékelt mellékhatásokon alapulnak.

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: Túlérzékenységi reakciók, beleértve arcoedemát, dyspnoét, bronchospasmust is

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: Convulsiók (beleértve a lázgörcsöt is)

Ritka: Hypotoniás-hyporesponsív epizód

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Étvágycsökkenés

Gyakori: Hányás, hasmenés



### Bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: Bőrkiütés  
Nem gyakori: Urticaria vagy urticariaszerű bőrkiütés

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: Láz; ingerlékenység; bármely, az oltás helyén fellépő erythema, induratio/duzzanat vagy fájdalom/érzékenység; aluszékonyság; nyugtalan alvás  
Az oltás helyén fellépő 2,5 cm-7,0 cm-es erythema vagy induratio/duzzanat (idősebb gyermekek [2-5 éves] esetében az emlékeztető oltást követően)  
Gyakori: 39°C feletti láz; az oltás helyén fellépő beszűkült mozgáskészség (a fájdalom miatt); az oltás helyén fellépő 2,5 cm-7,0 cm-es erythema vagy induratio/duzzanat (csecsemők oltási sorozatát követően)  
Nem gyakori: Az oltás helyén fellépő 7,0 cm-nél nagyobb erythema, induratio/duzzanat; sírás

### *A Prevenar 13 forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatásai*

Bár a következő mellékhatásokat nem észlelték a csecsemőkkel és gyermekekkel végzett Prevenar 13 klinikai vizsgálatok során, ezeket a Prevenar 13 mellékhatásának tartják, mivel ezeket a forgalomba hozatalt követően jelentették. Ezek a gyakoriságok a Prevenar spontán bejelentési adatain alapulnak. Mivel ezek a reakciók spontán jelentésekből származtak, ezért előfordulási gyakoriságuk nem megállapítható, így nem ismert gyakoriságuként kerültek figyelembe vételre.

### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Lymphadenopathia (az oltási hely közelében található nyirokcsomókban)

### Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, beleértve a shockot, angiooedemát is

### Bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Erythema multiforme

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Az oltás helyén fellépő urticaria, az oltás helyén fellépő dermatitis, az oltás helyén jelentkező viszketés, pirosodás

### További információ speciális populációk esetében:

Apnoe kialakulása éretlen koraszülötteknél ( $\leq 28$ . gesztációs hét) (lásd 4.4 pont).

### 6-17 éves gyermekek és serdülők

A biztonságosságot 592 gyermeknél (294, korábban legalább egy Prevenar oltást kapott 5-10 éves gyermeknél, és 298, korábban pneumococcus vakcinát nem kapott, 10-17 éves gyermeknél) értékelték.

A 6-17 éves gyermekeknél és serdülőknél leggyakrabban jelentett mellékhatások az alábbiak voltak:

### Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: Fejfájások

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Csökkent étvágy  
Gyakori: Hányás, hasmenés

### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: Bőrkiütés, csalánkiütés vagy csalánkiütésszerű bőrkiütés

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: Irritabilitás; bármely, az oltás helyén kialakuló erythema; induratio/duzzanat vagy fájdalom/érzékenység; somnolentia; rossz minőségű alvás; az oltás helyén kialakuló érzékenység (beleértve a mozgás korlátozottságát)  
Gyakori: Pyrexia

A 6 hetes és 5 éves kor közötti csecsemőknél és gyermekeknél korábban megfigyelt egyéb mellékhatások vonatkozhatnak erre a korcsoportra is, de ebben a vizsgálatban, valószínűleg az alacsony elemszám miatt, ezeket nem figyelték meg.

### *További információk speciális populációk esetében*

Sarlósejtes anaemiában vagy HIV-fertőzésben szenvedő, illetve hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt gyermekeknél és serdülőknél hasonló a mellékhatások gyakorisága, kivéve, hogy a fejfájás, a hányás, a hasmenés, a láz, a kimerültség, az arthralgia és a myalgia nagyon gyakori volt.

### 18 éves és idősebb felnőttek, valamint idősek

A biztonságosságot 7 klinikai vizsgálatban értékelték, 91 593 olyan felnőttél, akiknek az életkora 18 - 101 év közé esett. A Prevenar 13-at 48 806 felnőttnek adták, 2616 (5,4%) életkora 50 - 64 év közé esett, és 45 291 (92,8%) életkora 65 év vagy annál magasabb volt. A 7 vizsgálat egyikében egy olyan, 18-49 éves felnőttekből álló csoport (n= 899) vett részt, akik kaptak Prevenar 13-at, és korábban nem kaptak 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát. A Prevenar 13-at kapók közül 1916 felnőtt volt a vizsgált vakcina beadása előtt legalább 3 évvel korábban oltva a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával, és 46 890 nem kapott 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát.

Az életkor növekedésével a mellékhatások gyakorisága csökkenő tendenciát mutatott. A 65 évesnél idősebb felnőtteknél kevesebb mellékhatásról számoltak be, mint a fiatalabb felnőtteknél (a korábbi pneumococcus vakcinációs státuszra való tekintet nélkül). A mellékhatások általánosságban véve a legfiatalabb, 18-29 éves felnőttek csoportjában voltak a leggyakoribbak.

Összességében a gyakorisági kategóriák mindegyik korcsoportban hasonlóak voltak, kivéve a hányást, amely nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ) volt a 18-49 éves felnőtteknél, és gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) volt az összes többi korcsoportban, és a lázat, amely nagyon gyakori volt a 18-29 éves felnőtteknél, és gyakori volt az összes többi korcsoportban. Az oltás helyén kialakuló erős fájdalom/nyomásérzékenység és a karmozgás súlyos korlátozottsága nagyon gyakori volt a 18-39 éves felnőtteknél, és gyakori volt az összes többi korcsoportban.

### *A klinikai vizsgálatokban előfordult mellékhatások*

Hat klinikai vizsgálatban minden vakcinációt követően 14 napig naponta kérdeztek rá a lokális reakciókra és szisztémás eseményekre, a fennmaradó klinikai vizsgálatban pedig 7 napig. Az alábbi gyakoriságok a felnőtteknél a Prevenar 13 klinikai vizsgálataiban során értékelt mellékhatásokon alapulnak.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Csökkent étvágy

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Fejfájások

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Hasmenés; hányás (a 18-49 éves felnőtteknél)  
Gyakori: Hányás (az 50 éves vagy idősebb felnőtteknél)  
Nem gyakori: Hányinger

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: Túlérzékenységi reakciók, köztük arc oedema, dyspnoe, bronchospasmus

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Nagyon gyakori: Bőrkiütés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: Hidegrázás; fáradtság; az oltás helyén kialakuló erythema; az oltás helyén kialakuló induratio/duzzanat; az oltás helyén kialakuló fájdalom/nyomásérzékenység (az oltás helyén kialakuló erős fájdalom/nyomásérzékenység nagyon gyakori a 18-39 éves felnőtteknél); korlátozott karmozgás (a karmozgás súlyos korlátozottsága nagyon gyakori a 18-39 éves felnőtteknél)  
Gyakori: Láz (nagyon gyakori a 18-29 éves felnőtteknél)  
Nem gyakori: Az oltás helyének régiójára lokalizált lymphadenopathia

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: Arthralgia; myalgia

Összességében nem észleltek jelentős különbséget a mellékhatások gyakoriságában, ha a Prevenar 13-at olyan felnőtteknek adták, akiket korábban pneumococcus polyszacharid vakcinával oltottak.

*További információk speciális populációk esetében*

HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek esetén hasonló a mellékhatások gyakorisága, kivéve, hogy a láz és a hányás nagyon gyakori, a hányinger pedig gyakori volt.

A hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt felnőttek esetén hasonló a mellékhatások gyakorisága, kivéve, hogy a láz és a hányás nagyon gyakori volt.

Egyes szisztémás reakciók kialakulásának nagyobb gyakoriságát figyelték meg, ha a Prevenar 13-at egyidejűleg trivalens inaktivált influenza vakcinával (TIV) adták, szemben azzal, ha a TIV-et önmagában adták (fejfájás, hidegrázás, bőrkiütés, csökkent étvágy, arthralgia és myalgia) vagy ha a Prevenar 13-at önmagában adták (fejfájás, fáradtság, hidegrázás, csökkent étvágy és arthralgia).

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túladozás**

Prevenar 13-mal történő túladozás előfordulása nem valószínű, mivel kiszerezése előre töltött fecskendő. Ugyanakkor csecsemőknél és gyermekeknél jelentettek Prevenar 13 túladozást olyan esetekben, mikor egymást követő két oltás az előírtnál rövidebb időn belül került beadásra. Általánosságban, a túladozás esetén jelentett mellékhatások megegyeztek a Prevenar 13 előírás szerinti gyermekgyógyászati alkalmazása során fellépő mellékhatásokkal.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: vaccinák, Pneumococcus vaccinák, ATC kód: J07AL02

A Prevenar 13 tartalmazza azt a 7 pneumococcus tok-poliszacharidot (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), melyeket a Prevenar is, és ezen kívül még 6 további poliszacharidot (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), mindegyik a CRM<sub>197</sub> hordozófehérjéhez konjugált.

#### Betegségteher

##### *Csecsemők és 6 hetes és 5 éves kor közötti gyermekek*

A Prevenar bevezetése előtt Európában végzett szerotípus-vizsgálat alapján úgy becsülik, hogy az 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Prevenar 13 a pneumococcus által okozott invazív megbetegedéseket (IPD) okozó szerotípusok 73-100%-át (országától függően) lefedi. Ebben a korcsoportban az 1, 3, 5, 6A, 7F és a 19A szerotípusok felelősek az invazív megbetegedések 15,6-59,7%-áért, az országtól, a vizsgált időszakról és a Prevenar használatától függően.

Az akut otitis media (AOM) különböző etiológiájú, gyakori gyermekkori megbetegedés. Az AOM klinikai epizódok 60-70%-áért baktériumok felelősek. *S. pneumoniae* világszerte az egyik leggyakoribb okozója a bakteriális AOM-nak.

Becslések szerint a Prevenar 13 az antimikrobiális szerekre rezisztens IPD-t okozó szerotípusok 90%-át fedi le.

##### *6-17 éves gyermekek és serdülők*

A pneumococcus betegség incidenciája 6-17 éves gyermekek és serdülők között alacsony, ugyanakkor kísérőbetegség fennállása esetén magasabb a morbiditás és mortalitás kockázata.

##### *18 éves és idősebb felnőttek, valamint időskorúak*

Felnőttek esetében a pneumonia a pneumococcus betegség leggyakoribb klinikai megjelenési formája.

A közösségben szerzett pneumonia (CAP) és az invazív pneumococcus betegség (IPD) Európában jelentett előfordulási gyakorisága országonként eltérő; 50 éves kortól emelkedik, és a legmagasabb a 65 éves és idősebb korosztályban. A CAP leggyakoribb okozója a *S. pneumoniae*, becslések szerint fejlett országokban a CAP miatt hospitalizált összes felnőtt eseteknek kb. 30%-áért felelős.

Felnőtteknél az IPD leggyakoribb manifesztációi a bacteriaemiás pneumonia (az IPD felnőtt eseteinek körülbelül 80%-a), a bacteraemia góc nélkül és a meningitis. A Prevenar gyermekkori immunizációs programban történő bevezetését követő, de még a Prevenar 13 gyermekkori immunizációs programban történő bevezetését megelőző surveillance adatok szerint a Prevenar 13-ban lévő pneumococcus szerotípusok lehetnek felelősek a felnőtteknél kialakuló IPD legalább 50-76%-áért (országtól függően).

Felnőttek esetében a CAP és az IPD kockázata szintén emelkedik a krónikus alapbetegségekben szenvedő betegeknél, különösen az anatómiai vagy funkcionális aspleniában, diabetes mellitusban, asthmában vagy krónikus cardiovascularis, tüdő-, vese- vagy májbetegségben szenvedő betegeknél, és a legmagasabb az immunszuppresszált, például rosszindulatú haematológiai betegségben vagy HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

#### Prevenar 13 immunogenitási klinikai vizsgálatok csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél

A Prevenar 13 IPD-vel szembeni hatásosságának vizsgálatára nem került sor. A WHO (World Health Organization) ajánlásához igazodva, az IPD-vel szembeni várható hatékonyság csecsemőknél és fiatal gyermekeknél a Prevenar 13 és a már bizonyított protektív hatékonyságú Prevenar 7 közös szerotípusára adott immunválaszok összevetésén alapul (a (7-valens) Prevenar hatásosságát csecsemőknél és gyermekeknél lásd alább). A 6 hozzáadott szerotípusra adott immunválaszokat szintén mérték.

#### Immunválaszok a három részoltásból álló csecsemő oltási sorozatot követően

Számos európai országban és az Egyesült Államokban folytattak klinikai vizsgálatokat többféle oltási sémát alkalmazva, beleértve két randomizált, *non-inferiority* („nem rosszabb, mint”) vizsgálatot is (Németországban 2, 3, 4 hónapos korban alapimmunizálást alkalmazva [006] és az Egyesült Államokban 2, 4, 6 hónapos korban alapimmunizálást alkalmazva [004]). E két vizsgálatban a pneumococcusra adott immunválaszokat egy sor *non-inferiority* kritériumot alkalmazva vetették össze, beleértve azoknak a vizsgált alanyoknak a százalékarányát, akiknél az alapimmunizálás után egy hónappal meghatározva a poliszacharid-ellenes, szerotípus-specifikus IgG-antitestek szérumszintje  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  volt, valamint az IgG-antitest geometriai átlagkoncentrációk (ELISA GMC-k) összehasonlítását. Ezen felül a Prevenar 13-at és Prevenar-t kapó vizsgálati alanyok funkcionális antitest-titerei (OPA) is összehasonlításra kerültek. A hat további szerotípus esetében ezeket az értékeket a Prevenar-t kapóknál jelentkező, a hét közös szerotípusokra adott válaszok közül a legalacsonyabbal vetették össze.

A 006-os vizsgálat esetén az immunválasz *non-inferiority* összehasonlítását, melynek alapját az anti-poliszacharid IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  koncentrációt elérő csecsemők aránya képezi, az 1-es táblázat tartalmazza. A 004-es vizsgálat eredményei hasonlóak voltak. Mind a 7 közös szerotípus esetén kimutatták, hogy a Prevenar 13 nem kevésbé hatékony (*non-inferiority*) (a 0,35  $\mu\text{g/ml}$ -es szintnél az immunválaszt adók százalékarányában mutatkozó különbség esetén a 95%-os CI alsó határa  $>-10\%$ ), kivéve a 6B szerotípust a 006-os vizsgálatban, és a 6B és 9V szerotípusokat a 004-es vizsgálatban, melyek esetén ehhez csak kevés hiányzott. Mind a hét közös szerotípus megfelelt az előre meghatározott IgG ELISA GMC-re vonatkozó *non-inferiority* kritériumoknak. A Prevenar 13 összehasonlítható, habár kissé alacsonyabb antitestszintet váltott ki a 7 közös szerotípusra, mint a Prevenar. Ezen eltérések klinikai jelentősége nem ismert.

A 006-os vizsgálatban, melynek alapját a  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  antitest-koncentrációt elérő csecsemők aránya és az IgG ELISA GMC összehasonlítások képezik, a 6 további szerotípus esetén igazolták, hogy nem kevésbé hatékony (*non-inferiority*). A 004-es vizsgálat során a 3-as szerotípus kivételével a 6-ból 5 szerotípus esetén szintén kimutatták, hogy nem kevésbé hatékony (*non-inferiority*). A 3-as szerotípus esetén azoknak a Prevenar 13-at kapóknak a százalékos aránya, akiknek a szérum IgG-szintje  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  volt, 98,2% (006-os vizsgálat) és 63,5% (4-es vizsgálat) volt.

<b>1. táblázat: Azon alanyok arányának összehasonlítása, akiknél a csecsemőkori oltási sorozat harmadik részoltását követően kialakult pneumococcus anti-poliszacharid IgG-antitestek koncentrációja elérte a <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> szintet – 006-os vizsgálat</b>			
<b>Szerotípus</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-valens Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Különbség (95%-os CI)</b>
<b>7-valens Prevenar szerotípusok</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
<b>További szerotípusok a Prevenar 13-ban</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)
* A 006-os vizsgálatban a Prevenar-csoportban mért legalacsonyabb válaszarány a 6B szerotípus esetében 87,1% volt.			

A Prevenar 13 a 004-es és a 006-os vizsgálatokban funkcionális antitestek képződését eredményezte a vakcina mind a 13 szerotípusa esetén. A 7 közös szerotípust tekintve nem mutatkozott különbség a vizsgálati csoportok között azon alanyok arányában, akiknek az OPA titerei  $\geq 1:8$  voltak. A hét közös szerotípus esetén a 006-os és a 004-es vizsgálatokban egy hónappal az alapimmunizálást követően a Prevenar 13-at kapók több, mint 96%-a, illetve több mint 90%-a elérte az  $\geq 1:8$  OPA titert.

A 004/006-os vizsgálatok eredményei szerint a Prevenar 13 a további 6 szerotípus esetében az oltottak 91,4%-100%-ában  $\geq 1:8$  OPA-titert eredményezett az alapimmunizálás után egy hónappal. Az 1-es, 3-as és 5-ös szerotípusok esetében a funkcionális antitest (OPA) -titerek geometriai átlaga alacsonyabb volt, mint a további szerotípusoké. A protektív hatékonyságra vonatkozó megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert.

#### Immunválaszok a két részoltásból álló csecsemő alapimmunizálási sorozatot követően

Csecsemőknél a két oltást követően kialakuló immunogenitást, négy vizsgálatban dokumentálták. 13 vakcina szerotípusból 11 esetében a csecsemőknek 79,6%-98,5%-a elérte a pneumococcus capsularis poliszacharid-ellenes IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ -es küszöbszintet egy hónappal a második oltást követően. A 2, 4 hónapos oltási rend mellett kevesebb csecsemő érte el ezt az antitest-koncentrációs határértéket a 6B (27,9%-57,3%) és a 23F (55,8%-68,1%) szerotípusok esetén, mint a 3, 5 hónapos korban adott oltási sémával (6B szerotípus esetében 58,4% és a 23F esetében 68,6%). Az emlékeztető oltás után a 6B és 23F szerotípusokat is beleértve minden vakcina szerotípusra kialakult olyan immunválasz, mely összhangban állt azzal, hogy a két részoltásból álló alapimmunizálás megfelelő volt. Egy Nagy-Britanniában végzett vizsgálatban, mind a Prevenar-ral, mind a Prevenar 13-mal oltott karon a 2 és 4 hónapos korban adott alapimmunizálást, illetve a 12 hónapos korban adott emlékeztető oltást követően, a 6B-t és a 23F-et is beleértve az összes szerotípusra adott funkcionális antitest (OPA) válaszok hasonlóak voltak. A Prevenar 13-at kapók esetében a  $\geq 1:8$  OPA titert elérők aránya a csecsemőkori sorozatot követően legkevesebb 87%, míg az emlékeztető oltást követően legalább 93% volt. Az 1-es, 3-as és 5-ös szerotípusok esetében az OPA titerek geometriai átlaga alacsonyabb volt, mint a további szerotípusok esetében. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Emlékeztető oltásra adott válaszok a két és a három részoltásból álló csecsemő alapimmunizálási sorozatokat követően

Az emlékeztető oltást követően az emlékeztető oltás előtti szintről mind a 13 szerotípussal szembeni antitest-koncentráció megemelkedett. Az emlékeztető oltás után elért antitest-koncentráció 12 szerotípusra magasabb volt, mint a csecsemőkorban adott alapimmunizálást követően. Ezek a megfigyelések összhangban álltak azzal, hogy az alapimmunizálás (az immunmemória indukciója) megfelelő volt. Az emlékeztető oltást követően a 3-as szerotípus által kiváltott immunválasz nem emelkedett a csecsemőoltási programban tapasztalt szint fölé. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége a 3-as szerotípus immunmemóriára gyakorolt indukcióját tekintve nem ismert.

A két, illetve három részoltásból álló csecsemőkori alapimmunizálást követően beadott emlékeztető oltásokra kialakult ellenanyag válaszok hasonlóak voltak mind a 13 vakcina szerotípussal szemben.

A 7 hónapos-5 éves korú gyermekeknek adott, korosztálynak megfelelő felzárkóztató oltási rend (leírva a 4.2 pontban) által eredményezett capsularis poliszacharid-ellenes IgG ellenanyag válasz mind a 13 szerotípussal szemben hasonló volt a csecsemőknek adott három részoltásból álló alapimmunizálás által kiváltottakhoz.

Az antitestek jelenlétét és az immunmemóriát egy egészséges gyermekek bevonásával végzett vizsgálatban értékelték, ahol a gyermekek egyetlen Prevenar 13 oltást kaptak legalább 2 évvel az után, hogy megkapták a Prevenar 4 részoltását, a Prevenar 3 részoltását, majd ezt követően 12 hónapos korban egy Prevenar 13 részoltást, vagy a Prevenar 13 4 részoltását.

Körülbelül 3,4 éves korban adott egyetlen Prevenar 13 oltás (függetlenül a korábbi Prevenar vagy Prevenar 13 immunizálástól) jelentős antitestválaszt eredményezett mind a 7 közös szerotípusra, mind pedig a Prevenar 13 további 6 szerotípusára.

A 7-valens Prevenar 2000-ben történt forgalomba hozatala óta a pneumococcus megfigyelés (surveillance) adatok nem igazolták, hogy a csecsemőkorban a Prevenar által kiváltott immunitás csökkent volna.

### Koraszülött csecsemők

Körülbelül 100 koraszülött csecsemőnél (31. átlagos becsült gesztációs hét, tartomány 26–36. hét) vizsgálták a 2, 3, 4 és 12 hónapos korban adott Prevenar 13 biztonságosságát és immunogenitását, és hasonlították össze körülbelül 100, időre született csecsemőnél (39. átlagos becsült gesztációs hét, tartomány 37–42. hét) tapasztalattal.

A koraszülött és az időre született csecsemők immunválaszát úgy hasonlították össze, hogy megvizsgálták a  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  értékű pneumococcus poliszacharid IgG-kötő antitest-koncentrációt elérő alanyok arányát 1 hónappal a csecsemőkori oltási sorozat befejezése után. A Prevenar 13 és a Prevenar immunogenitási összehasonlításakor a WHO irányelvei szerinti megközelítést alkalmazták.

A koraszülött csoportban a csecsemők több, mint 85%-ánál alakult ki  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  pneumococcus poliszacharid IgG-kötő antitest-koncentráció 1 hónappal a csecsemőkori oltási sorozat befejezése után, mindegyik szerotípus esetén, kivéve az 5-ös (71,7%), a 6A (82,7%) és a 6B (72,7%) szerotípust. Ezen három szerotípus esetében a koraszülött csecsemők között az immunválaszt adók aránya jelentősen alacsonyabb volt, mint az időre született csecsemők között. A kisgyermekkorú részoltás után körülbelül 1 hónappal mindegyik csoportban  $> 97\%$  volt azoknak az alanyoknak aránya, akiknél kialakult ugyanez az antitest-koncentrációs határérték, kivéve a 3-as szerotípus elleni antitesteket (71% a koraszülötteknél és 79% az időre születetteknél). Nem ismert, hogy koraszülött csecsemőknél minden szerotípusra kialakul-e immunmemória. Általánosságban véve a szerotípusokra specifikus IgG geometriai átlagkoncentrációk (GMC) alacsonyabbak voltak a koraszülött csecsemőknél, mint az időre született csecsemőknél.

A csecsemőkori oltási sorozatot követően az OPA GMT-értékek hasonlóak voltak a koraszülött csecsemőknél és az időre született csecsemőknél, kivéve az 5-ös szerotípus esetében, ami alacsonyabb volt a koraszülött csecsemőknél. Az OPA GMT-értékek a koraszülött csecsemőknél a csecsemőkori oltási sorozatban mérthez viszonyítva a kisgyermekkori oltást követően hasonlóak vagy alacsonyabbak voltak 4 szerotípus esetében (4, 14, 18C és 19F), és statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a 13 szerotípus közül 6-nál (1, 3, 5, 7F, 9V, és 19A), az időre született csecsemőknél a 13 szerotípus közül 10-hez képest (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, és 23F).

#### Gyermekek (12-59 hónapos), akik a teljes Prevenar (7-valens) immunizációs sorozatot megkapták

Azoknak a Prevenar-ral (7-valens) teljesen immunizáltak tekinthető (2 vagy 3 részoltásból álló alapimmunizálás, továbbá egy emlékeztető oltás) (12-59 hónapos korú) gyermekeknek az aránya, akik egyetlen Prevenar 13 oltást követően  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  IgG-szintet és  $\geq 1:8$  OPA-titert értek el, legalább 90% volt. Ugyanakkor a 6 további szerotípusból 3 (1, 5 és 6A szerotípus) alacsonyabb IgG geometriai átlag-koncentrációt és OPA geometriai átlag-titert mutatott, mint azok a gyerekek, akik korábban legalább egy Prevenar 13 oltást kaptak. Az alacsonyabb geometriai átlag-koncentráció és geometriai átlag-titer klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

#### Korábban nem oltott (12-23 hónapos) gyermekek

Korábban Prevenar-ral (7-valens) nem oltott (12-23 hónapos) gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatok azt bizonyították, hogy 2 részoltás volt szükséges ahhoz, hogy a 6B és 23F szerotípusok esetében a 3 részoltásból álló csecsemőimmunizációs sorozat által kiváltotthoz hasonló IgG szérumkoncentrációkat érjenek el.

#### 5-17 éves gyermekek és serdülők

Egy nyílt vizsgálatban, 592 egészséges gyermeknél és serdülőnél, köztük asztmában szenvedőknél is (17,4%), akik fogékonyak lehetnek pneumococcus fertőzésre, a Prevenar 13 immunválaszt váltott ki mind a 13 szerotípusra. A korábban legalább egy Prevenar oltást kapott 5-10 éves gyermekeknek, és a korábban pneumococcus vakcinával nem oltott 10-17 éves gyermekeknek és serdülőknek egyetlen Prevenar 13 oltást adtak.

Mind az 5-10 éves gyermekekénél, mind a 10-17 éves gyermekekénél és serdülőknél a Prevenar 13-ra adott immunválasz *non-inferior* volt a Prevenar-ral közös 7 szerotípus, valamint a Prevenar 13-ban lévő további 6 szerotípus tekintetében, összehasonlítva azzal az immunválasszal, melyet a 2, 4, 6 és 12-15 hónapos korban oltott csecsemőknek adott negyedik oltás után szérum IgG-vel mértek.

A 10-17 éves gyermekek és serdülők OPA geometriai átlagtiterei 1 hónappal az oltást követően *non-inferiorak* voltak az 5-10 éves korcsoport OPA geometriai átlagtitereihez képest a 13 szerotípus közül 12 esetében (kivéve a 3-as szerotípust).

#### Subcutan alkalmazást követő immunválasz

A Prevenar 13 subcutan alkalmazását egy nem összehasonlító vizsgálatban, 185 egészséges japán csecsemő és gyermek részvételével értékelték, akik 4 részoltást kaptak 2, 4, 6 és 12-15 hónapos életkorban. A vizsgálat azt mutatta, hogy a biztonságosság és az immunogenitás általában hasonló volt az intramuscularis alkalmazást értékelő vizsgálatokban megfigyelthez.

#### A Prevenar 13 hatékonysága

##### *Invazív pneumococcus betegség*

A Public Health England által publikált adatok azt mutatták, hogy négy évvel azt követően, hogy bevezették a Prevenar-t két részoltásból álló, csecsemőkorban történő alapimmunizálás, és a második



életévben adott emlékeztető részoltás formájában, 94%-os átoltottság mellett a 7 vakcina-szerotípus által okozott megbetegedésekben 98%-os (95%-os CI 95; 99) csökkenés történt Angliában és Walesben. Később, a Prevenar 13 vakcinára való áttérés után négy évvel a Prevenar-ban lévő 7 szerotípus által okozott IPD incidenciájának további 76–91%-os csökkenését észlelték; a 76%-os csökkenést a 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében, míg a 91%-os csökkenést az 5–14 éves gyermekek körében figyelték meg. A Prevenar 13 vakcinában lévő 5 további szerotípusra vonatkozó csökkenést a 2. táblázat mutatja be, életkoronként (5-ös szerotípus által okozott IPD-t egyetlen esetben sem észleltek). A csökkenés mértéke 68% (a 3-as szerotípus esetében) és 100% (a 6A szerotípus esetében) között volt az 5 évesnél fiatalabb gyermekek körében. Az incidencia statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg a Prevenar 13 vakcinával nem oltott, idősebb korcsoportokban is (közvetett hatás).

<b>2. táblázat: Az IPD esetek száma és az incidencia csökkenése szerotípusonként a 2013/14-es szezonban, a 2008/09-2009/10 (2008/10) időszakkal összehasonlítva, életkori bontásban, Angliában és Walesben</b>									
	<b>5 évesnél fiatalabbak</b>			<b>5–64 évesek</b>			<b>65 évesek és idősebbek</b>		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)
<b>A Prevenar 13 által lefedett további szerotípusok</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<sup>§</sup> Korrigálva a szerotípezált minták arányára, hiányzó életkorra, nevezőre összehasonlítva a 2009/10-es időszakkal, valamint az invazív pneumococcus betegség teljes számának trendjére 2009/10-ig (ezt követően nem történt trendkorrekció). <sup>*</sup> A 95%-os CI a Poisson-intervallumról származtatva, 2,1-es túldiszperzió alapján, a 2000-06-os, Prevenar előtti összes IPD adatait tekintve. <sup>**</sup> p<0,005, hogy fedje a 6A esetét, ahol p=0,002									

## *Otitis media (OM)*

Egy publikált, Izraelben elvégzett vizsgálatban a 2 részoltásból álló alapimmunizálás és a második életévben emlékeztető részoltás formájában adott Prevenar 13 vakcina OM-re gyakorolt hatását egy populáción alapuló aktív megfigyelőrendszerben dokumentálták, ahol a középfülből tympanocentesissel nyert folyadékot tenyésztették ki OM-ben szenvedő 2 évesnél fiatalabb izraeli gyermekek esetében.

A Prevenar, majd később a Prevenar 13 bevezetése nyomán az incidencia 1000 gyermekből 2,1-ről 0,1 esetre csökkent (95%) a Prevenar-szerotípusok plusz a 6A szerotípus, és 1000 gyermekből 0,9-ről 0,1 esetre csökkent (89%) a Prevenar 13-ban található további 1-es, 3-as, 5-ös, 7F és 19A szerotípusok esetében. Az évi összes OM eredetű esemény előfordulási gyakorisága 1000 gyermekre vonatkoztatva 9,6-ről 2,1 esetre (78%) mérséklődött 2004. júliusa (a Prevenar bevezetést megelőző időszak) és 2013. júniusa (a Prevenar 13 bevezetését követően) között.

## *Pneumonia*

Egy Franciaországban végzett, multicentrikus, megfigyeléses vizsgálatban összehasonlították a Prevenar-ról Prevenar 13-ra való váltás előtti és utáni időszakot, és a sürgősségi betegellátó osztályokon az 1 hónap és 15 év közötti életkorú gyermekek körében a közösségben szerzett pneumonia (CAP) össz-esetszámában 16%-os (2060-ról 1725 esetre) csökkenést észleltek.

A csökkenés mértéke 53% (167-ről 79 esetre) ( $p < 0,001$ ) volt a mellhártya folyadékkal járó CAP esetekben, és 63% (64-ről 24 esetre) ( $p < 0,001$ ) volt a mikrobiológiailag igazolt pneumococcus CAP esetekben. A Prevenar 13 bevezetését követő második évben a Prevenar 13-ban lévő 6 további vakcina-szerotípus által okozott CAP esetek teljes száma 27-ről 7 izolátumra (74%) csökkent.

A csökkenés az összes tüdőgyulladás okozta megbetegedések esetében a legkifejezettebb a fiatalabb beoltott korosztályokban volt, <2 éves korosztály esetén 31,8%-os (757-ről 516 esetre) csökkenés, illetve 2-5 év korosztály esetén 16,6%-os (833-ről 695 esetre) csökkenés volt.

Az előfordulási gyakoriság idősebb, túlnyomórészt nem-oltott gyermekek (> 5 év) esetében nem változott a vizsgálat időtartama alatt.

Egy folyamatban lévő megfigyelőrendszerben (2004-től 2013-ig) dokumentálták a Prevenar, majd később a Prevenar 13 hatását az 5 évesnél fiatalabb gyermekek CAP megbetegedéseire Dél-Izraelben, a gyermekek második életévében két részoltásból álló alapimmunizálás plusz emlékeztető részoltás adagolási séma mellett, és azt észlelték, hogy miután bevezették a Prevenar 13-at, az alveolaris CAP-t tekintve 68%-kal (95%-os CI 73; 61) csökkent az ambuláns betegvizitek száma, és 32%-kal (95%-os CI 39; 22) csökkent a hospitalizációk száma, a Prevenar bevezetése előtti időszakhoz viszonyítva.

## A nasopharyngealis hordozásra gyakorolt hatás

Franciaországban, akut otitis mediában szenvedő gyermekekkel végzett surveillance vizsgálatban értékelték a pneumococcus szerotípusok nasopharyngealis (NP) hordozását a Prevenar (7-valens), majd a Prevenar 13 bevezetését követően. A Prevenar-ral összehasonlítva a Prevenar 13 jelentősen csökkentette a további 6 szerotípus (valamint a 6C szerotípus) NP hordozását együttesen, és a 6C, 7F, 19A szerotípusok hordozását egyenként. A 3-as szerotípus hordozásában is megfigyelhető volt csökkenés (2,5% vs. 1,1%;  $p = 0,1$ ). Az 1 és 5 szerotípusok esetében nem figyeltek meg hordozást.

A pneumococcus konjugált vakcina nasopharyngealis hordozásra gyakorolt hatását egy kettős-vak, randomizált vizsgálatban tanulmányozták Izraelben, melyben a csecsemők 2, 4, 6 és 12 hónapos korban vagy Prevenar 13-at, vagy Prevenar-t (7-valens) kaptak. A Prevenar-ral összehasonlítva a Prevenar 13 jelentősen csökkentette a további 6 szerotípus (valamint a 6C szerotípus) újonnan azonosított NP hordozás kialakulását együttesen, és az 1, 6A, 6C, 7F, 19A szerotípusok esetén egyenként. Nem figyeltek meg csökkenést a 3-as szerotípus esetében, és a kolonizáció túlságosan ritka

volt az 5-ös szerotípus esetében a hatás értékeléséhez. A további 7 közös szerotípus közül 6-nál hasonló NP-hordozás kialakulási arányokat figyeltek meg mindkét vakcina csoportban. A 19F szerotípus esetében jelentős csökkenést figyeltek meg.

Ebben a vizsgálatban a többféle antibiotikumra sem érzékeny 19A, 19F és 6A *S. pneumoniae* szerotípusok csökkenését dokumentálták. A csökkenés mértéke szerotípustól és antibiotikumtól függően 34% és 62% között volt.

### A Prevenar (7-valens) protektív hatásossága csecsemőknél és gyermekeknél

A 7-valens Prevenar hatásossága két fő kutatás – az észak-kaliforniai Kaiser Permanente (NCKP) vizsgálat és a finn otitis media (FinOM) vizsgálat – során került kiértékelésre. Mindkettő randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos vizsgálat volt, melyek során a csecsemők 2, 4, 6 és 12-15 hónapos korban beadott, négy részletből álló sorozatban randomizált módon kapták meg a Prevenar-t és a kontroll vakcinát (NCKP, meningococcus C szerotípus CRM-konjugált [MnCC] vakcina; FinOM, hepatitis B vakcina). Ezen vizsgálatok hatásossági eredményei (pneumococcus által okozott invazív megbetegedés, pneumonia és akut otitis media esetén) az alábbi táblázatban (3. táblázat) kerülnek bemutatásra.

<b>3. táblázat: A 7-valens Prevenar hatásosságának összegzése<sup>1</sup></b>			
<b>Teszt</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Vakcina-szerotípusú IPD <sup>3</sup>	30 258	97%	85; 100
NCKP: Pneumonia klinikai képe, kóros mellkasröntgen eredménnyel	23 746	35%	4; 56
NCKP: Akut Otitis Media (AOM) <sup>4</sup>	23 746		
Összes epizód		7%	4; 10
Recurrens AOM (3 epizód 6 hónapon belül, vagy 4 epizód 1 éven belül)		9%	3; 15
Recurrens AOM (5 epizód 6 hónapon belül, vagy 6 epizód 1 éven belül)		23%	7; 36
Tympanostomiás tubus behelyezés		20%	2; 35
FinOM: AOM	1662		
Összes epizód		6%	-4; 16
Minden pneumococcus okozta AOM		34%	21; 45
Vakcina-szerotípusú AOM		57%	44; 67
<sup>1</sup> Protokoll szerint			
<sup>2</sup> Vakcina hatékonyság			
<sup>3</sup> 1995. októbertől 1999. április 20-ig			
<sup>4</sup> 1995. októbertől 1998. április 30-ig			

### A Prevenar (7-valens) hatásossága

A 7-valens Prevenar pneumococcus által okozott megbetegedésekkel szembeni hatásosságát (direkt és indirekt hatásokat egyaránt) mind a két, mind a három részletből álló csecsemőkorai alapimmunizálást alkalmazó oltási sorozat során kiértékeltek (4. táblázat), minden esetben emlékeztető oltással együtt. A Prevenar széleskörű elterjedését követően az IPD előfordulási gyakorisága folyamatosan és jelentősen csökkent.

A Nagy-Britanniában végzett ellenőrző vizsgálat eredményei szerint, a 6B és a 23F szerotípusokra vonatkozó becsült szerotípus-specifikus hatásosság 1 éves kor alatt beadott két oltás esetében, 66% (-29; 91%) és 100% (25; 100%) volt.

<b>4. táblázat: A 7-valens Prevenar pneumococcus által okozott invazív megbetegedéssel szembeni hatásosságának összegzése</b>			
<b>Ország (a bevezetés éve)</b>	<b>Javasolt oltási rend</b>	<b>A megbetegedések csökkenése, %</b>	<b>95% CI</b>
Nagy-Britannia (Anglia és Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 hónap	Vakcina szerotípusokra: 1 éves kor alatt beadott 2 oltás esetében: 85%	49; 95%
USA (2000)	2, 4, 6, +12-15 hónap		
Gyermekek < 5 <sup>2</sup>		Vakcina szerotípusokra: 98% Minden szerotípusra: 77%	97; 99% 73; 79%
Személyek ≥65 <sup>3</sup>		Vakcina szerotípusokra: 76% Minden szerotípusra: 38%	NA NA
Kanada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 hónap	Minden szerotípusra: 73% Vakcina szerotípusokra: 2 oltásos csecsemőkori sorozat: 99% Befejezett oltási rend: 100%	NA 92; 100% 82; 100%
<sup>1</sup> 2 év alatti gyermekek. Kalkulált vakcina-hatásosság, 2008. június (Broom-eljárás). <sup>2</sup> 2005-ös adat. <sup>3</sup> 2004-es adat. <sup>4</sup> 5 év alatti gyermekek. 2005. januártól 2007. decemberig. A 2+1-es rutin oltási rend teljes hatásossági adatai jelenleg még nem állnak rendelkezésre.			

#### *Akut otitis media*

A Prevenar hatásosságát, a nemzeti immuniázciós programokba (3+1-es oltási séma) való bevezetését követően, akut otitis media és pneumonia ellen is megfigyelték. Egy nagy, egyesült államokbeli biztosítói adatbázis retrospektív értékelése szerint az AOM miatti orvosi vizsgálatok száma 42,7%-kal (95% CI; 42,4-43,1%), az AOM miatt felírt receptek száma pedig 41,9%-kal csökkent a 2 évesnél fiatalabb gyermekek körében, összehasonlítva a vakcina engedélyezése előtti kiindulási szinttel (2004 vs. 1997-99). Egy hasonló vizsgálatban a bármilyen okból kialakult pneumonia miatti kórházi felvételek, illetve ambuláns vizsgálatok száma 52,4%-kal, illetve 41,1%-kal csökkent. A speciálisan pneumococcus által okozott pneumoniaként azonosított esetekben a kórházi felvételek és az ambuláns ellátások számának csökkenése 57,6%, illetve 46,9% volt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, az engedélyezés előtti kiindulási szinthez képest (2004 vs. 1997-99). Bár a közvetlen ok-okozati összefüggés nem állapítható meg az ilyen típusú megfigyelési analízisek alapján, ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a Prevenar jelentős szerepet játszik a mucosális megbetegedések (AOM, pneumonia) előfordulásának csökkentésében a célpopulációban.

#### Hatásossági vizsgálat 65 éves és idősebb felnőtt betegek körében

A vakcinatípusú (VT) pneumococcus CAP és IPD elleni hatásosságot egy nagyméretű, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték Hollandiában (a vizsgálat angol címe: Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA). A vizsgálatban 84 496, 65 éves vagy idősebb alany kapott egyetlen Prevenar 13 vagy placebo vakcinát, 1:1 arányú randomizálás mellett.

A CAPiTA vizsgálatba olyan 65 éves vagy idősebb önkénteseket vontak be, akiknek demográfiai és egészségi állapotukra vonatkozó jellemzői eltérőek lehetnek azokétól, akiknek vakcinációra van szükségük.

Ennek a populációnak kb. 2%-a (n=1814 alany) esetében azonosítottak hospitalizációra szoruló,

mellkasröntgennel igazolt pneumonia első epizódját, amiből 329 esetben igazoltak pneumococcus CAP betegséget, és 182 eset bizonyult VT pneumococcus CAP betegségnek a protokoll szerinti és a módosított, kezelni tervezett (mITT) populációkban.

A protokoll szerinti populációban (5. táblázat) az elsődleges végpontnál és a másodlagos végpontoknál mutatták ki a hatásosságot.

<b>5. táblázat: A vakcina hatásossága (VE) az elsődleges végpontnál és a másodlagos végpontoknál a CAPiTA vizsgálat esetében (protokoll szerinti populáció)</b>					
Hatásossági végpont	Esetek			VE (%) (95,2% CI)	p-érték
	Összesen	Prevenar 13 csoport	Placebo csoport		
<i>Elsődleges végpont</i>					
<b>Az igazolt, vakcinatípusú pneumococcus CAP első epizódja</b>	139	49	90	45,56 (21,82–62,49)	0,0006
<i>Másodlagos végpontok</i>					
<b>Az igazolt NB/NI<sup>1</sup> vakcinatípusú pneumococcus CAP első epizódja</b>	93	33	60	45,00 (14,21–65,31)	0,0067
<b>A VT-IPD<sup>2</sup> első epizódja</b>	35	7	28	75,00 (41,06–90,87)	0,0005
<sup>1</sup> NB/NI – nem bacteriaemiás / nem invazív					
<sup>2</sup> VT-IPD – vakcinatípusú invazív pneumococcus betegség					

A VT pneumococcus CAP, NB/NI VT pneumococcus CAP és VT-IPD első epizódja elleni protektív hatásosság időtartama eltartott a 4 éves vizsgálat végéig.

A vizsgálatot nem arra tervezték, hogy alcsoportokbeli hatásosságot mutassanak ki, és a 85 éves vagy annál idősebb alanyok száma nem volt elegendő ahhoz, hogy ebben a korcsoportban is kimutatható legyen a hatásosság.

*Post-hoc* elemzéssel becsülték meg a klinikai CAP leküzdésével kapcsolatos alábbi közegészségügyi kimeneteleket (a CAPiTA vizsgálatban szereplő meghatározások, valamint a klinikai leletek alapján attól függetlenül, hogy infiltrátumot azonosítottak a tüdőben vagy a betegség etiológiáját igazolták): a vakcina hatásossága (VE), az előfordulási arány csökkenése (IRR – incidence rate reduction) és a beoltandó személyek száma (NNV – number needed to vaccinate) (6. táblázat).

Az IRR, amit oltás útján megelőzhető előfordulási aránynak is nevezünk, azt mutatja, hogy a betegség hány esete előzhető meg oltás útján 100 000 személyév megfigyelésre vonatkoztatva.

A 6. táblázatban NNV az a merőszám, amely megmutatja, hány személyt szükséges beoltani annak érdekében, hogy megelőzzük egy klinikai CAP eset előfordulását.

6. táblázat: A vakcina hatásossága (VE) a klinikai CAP esetében*							
	Epizódok		Vakcina hatásosság <sup>1</sup> % (95% CI) (egyoldalas p-érték)	Incidencia 100 000 személyév megfigyelésre (személyév – PYO)		Az előfordulási arány csökkenése <sup>2</sup> (95% CI)	A beoltandó személyek száma <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Az összes epizód elemzése	1375	1495	8,1 (-0,6–16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3–149,6)	277
Az első epizódok elemzése	1126	1214	7,3 (-0,4–14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7–108,7)	378

\* Olyan betegeket vettünk figyelembe, akiknél a következő tünetekből legalább kettőt észleltünk: köhögés; gennyes köpet, 38 °C-nál magasabb vagy 36,1 °C-nál alacsonyabb testhőmérséklet; (auszkultációval diagnosztizált) tüdőgyulladás; leukocitózis; a felső határértéknél háromszor magasabb C-reaktív protein érték; hipoxémia abban az esetben, ha a beteg a szoba levegőjét lélegezte be 60 Hgmm-nél alacsonyabb parciális oxigénnyomás mellett.

<sup>1</sup> A VE meghatározására véletlen hatásokkal is számoló Poisson-regressziós modellt alkalmaztunk.

<sup>2</sup> 100 000 személyév megfigyelésre. Az IRR-t úgy határozzuk meg, hogy a betegségnek a placebo csoportban észlelt incidenciájából kivonjuk a beoltott csoportban észlelt incidenciáját. Matematikai értelemben ez a szám: VE × a betegségnek a placebo csoportban észlelt incidenciája.

<sup>3</sup> A védelem 5 éves időtartamával számolva. Az NNV nem arányszám, hanem azt mutatja meg, hogy bizonyos számú személy beoltásával a betegség hány esetét előzzük meg. Az NNV magában foglalja a vizsgálat vagy a védelem időtartamát is, és az IRR és hatásosság (vagy a vizsgálat) időtartama szorzatának a fordított értékével egyenlő (=1/IRR × időtartam).

### Immunogenitási vizsgálatok 18 éves és idősebb felnőtteknél, valamint időseknél

Felnőtteknél a védelmet kialakító szerotípus-specifikus pneumococcus poliszacharid IgG-kötő antitest-koncentráció antitest küszöbét nem határozták meg. Az összes pivotális klinikai vizsgálatban pótvégpontként egy szerotípus-specifikus opsonophagocytosis assay-t (OPA) alkalmaztak az invazív pneumococcus betegség és pneumonia elleni potenciális hatásosság felmérésére. Kiszámították az egy hónappal az egyes vakcinációk után mért OPA geometriai átlag-titert (GMT). Az OPA-titeret annak a legmagasabb szérumszámításnak a reciprokával fejezték ki, ami legalább 50%-kal csökkenti a pneumococcusok túlélését.

A Prevenar 13-mal végzett pivotális vizsgálatokat úgy tervezték, hogy kimutassák, hogy a 13 szerotípus esetén a funkcionális OPA antitest-válaszok egy hónappal a vakcina beadása után nem rosszabbak (non-inferior), és hogy néhány szerotípus esetén jobbak, mint az engedélyezett 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával közös 12 szerotípus [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] esetén. A csak a Prevenar 13-ban megtalálható 6A szerotípusra adott válaszreakciót a specifikus OPA-titernek az immunizáció előtti szinthez viszonyított 4-szeres emelkedésének kimutatásával értékelték.

A Prevenar 13 immunogenitásának értékelésére öt klinikai vizsgálatot végeztek Európában és Egyesült Államokban 18-95 éves kor között különböző korcsoportokban. A Prevenar 13-mal végzett klinikai vizsgálatok jelenleg az olyan 18 éves és idősebb, köztük a 65 éves és idősebb felnőttekre vonatkozóan szolgáltatnak immunogenitási adatokat, akik a beválogatás előtt 5 évvel egy vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak. Minden vizsgálatba egészséges felnőtteket és olyan, egészséges immunrendszerű felnőtteket válogattak be, akiknek olyan, stabil állapotú alapbetegségük volt, ami a vizsgálati alanyokat ismerten pneumococcus fertőzésre predisponálja (azaz a krónikus cardiovascularis megbetegedés, a krónikus tüdőbetegségek, köztük az asthma, a vesebetegség és a diabetes mellitus, a krónikus májbetegség, beleértve az alkoholos

májbetegséget is), valamint olyan felnőtteket, akiknél olyan kockázati tényezők álltak fenn, mint a dohányzás és az alkoholizmus.

A Prevenar 13 immunogenitását és biztonságosságát 18 éves és idősebb felnőtteknél igazolták, köztük olyanoknál is, akiket korábban pneumococcus poliszacharid vakcinával oltottak.

*A 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával korábban nem oltott felnőttek*

Egy 60-64 éves felnőttekkel végzett direkt összehasonlító vizsgálatban a vizsgálati alanyok vagy a Prevenar 13-ból vagy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinából kaptak egyetlen adagot. Ugyanabban a vizsgálatban a felnőttek egy másik, 50-59 éves csoportja és egy másik, 18-49 éves csoportja egyetlen adag Prevenar 13-at kapott.

Az 7. táblázat a Prevenar 13-ból vagy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinából egyetlen adagot kapott 60-64 éves, illetve a Prevenar 13-ból egyetlen adagot kapott 50-59 éves alanyok OPA geometriai átlag-titereit hasonlítja össze, 1 hónappal a beadás után.

<b>7. táblázat: Az OPA geometriai átlag-titerek (GMT) a 60-64 éves, Prevenar 13-at vagy 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát (PPSV23) kapott és az 50-59 éves, Prevenar 13-at kapott felnőtteknél<sup>a,b,c</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13 a</b>	
	<b>50-59 évesek</b>	<b>60-64 évesek</b>	<b>60-64 évesek</b>	<b>50-59 évesek a</b>		<b>PPSV23-hoz</b>	
	<b>N = 350-384</b>	<b>N = 359-404</b>	<b>N = 367-402</b>	<b>60-64 évesekhez</b>		<b>viszonyítva,</b>	
				<b>viszonyítva</b>		<b>60-64 évesek</b>	
<b>Szerotípus</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95%-os CI)</b>	<b>GMR</b>	<b>(95%-os CI)</b>
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>a</sup> A non-inferioritást úgy definiálták, hogy a geometriai átlagarány (GMR) 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határértéke nagyobb volt, mint 0,5.

<sup>b</sup> A statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb volt, mint 1.

<sup>c</sup> A 6A<sup>†</sup> szerotípus esetén, amely csak a Prevenar 13-ban van jelen, a statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb legyen, mint 2.

A két vakcinában közös 12 szerotípus esetén a 60-64 éves felnőtteknél a Prevenar 13 OPA geometriai átlag-titerek nem voltak rosszabbak (non-inferior), mint a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinára kapott OPA geometriai átlag-titerek. Kilenc szerotípus esetén az OPA-titerek bizonyítottan statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a Prevenar 13-at kapóknál.

Az 50-59 éves felnőtteknél a Prevenar 13-ban lévő mind a 13 szerotípusra kapott OPA geometriai átlag-titer nem volt rosszabb (non-inferior), mint a Prevenar 13-ra adott válasz a 60-64 éves felnőtteknél. Kilenc szerotípus esetén az immunválasz összefüggést mutatott az életkorral, az

50-59 éves felnőttek csoportja statisztikailag szignifikánsan magasabb válaszokat mutatott, mint a 60-64 éves felnőttek csoportja.

Az összes olyan,  $\geq 50$  éves felnőttél, aki egyetlen adag Prevenar 13-at kapott, a 6A szerotípusra adott OPA-titerek lényegesen magasabbak voltak, mint az egyetlen adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kapott  $\geq 60$  éves felnőttél.

A Prevenar 13-mal történt vakcináció után egy évvel az OPA-titerek alacsonyabbak voltak az oltás után egy hónappal mértnél, ugyanakkor az összes szerotípus esetén magasabb maradt az OPA-titerek szintje, mint a kiindulási szint.

	OPA geometriai átlag-titerszintek a vizsgálat megkezdésekor	OPA geometriai átlag-titerszintek a Prevenar 13 adása után 1 évvel
50-59 éves, korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát nem kapott felnőttek	5 - 45	20 - 1234
60-64 éves, korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát nem kapott felnőttek	5 - 37	19 - 733

A 8. táblázat a Prevenar 13-ból egyetlen adagot kapott 18-49 éves alanyok OPA geometriai átlag-titereit mutatja, összehasonlítva a 60-64 éves alanyokéival, 1 hónappal a beadás után.

<b>8. táblázat: Az OPA geometriai átlag-titerek (GMT) a 18-49 éves és a 60-64 éves, Prevenar 13-at kapott felnőtteknél<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18-49 évesek N = 836-866</b>	<b>60-64 évesek N = 359-404</b>	<b>18-49 évesek a 60-64 évesekhez viszonyítva</b>	
<b>Szerotípus</b>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMR	(95% CI <sup>c</sup> )
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)

<sup>a</sup> A non-inferioritást úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határértéke nagyobb volt, mint 0,5.

<sup>b</sup> A statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb volt, mint 1.

<sup>c</sup> Az arányok konfidencia-intervallumai a mérések logaritmusai átlagos különbségének Student-féle t-eloszlása alapján számított konfidencia-intervallumok (CI) visszaalakításából vannak kiszámítva.

A 18-49 éves felnőtteknél a Prevenar 13-ban lévő mind a 13 szerotípusra kapott OPA geometriai átlag-titer nem volt rosszabb (non-inferior), mint a Prevenar 13-ra adott válasz a 60-64 éves felnőtteknél.



A Prevenar 13-mal történt vakcináció után egy évvel az OPA-titerek alacsonyabbak voltak az oltás után egy hónappal mértnél, ugyanakkor az összes szerotípus esetén magasabb maradt az OPA-titerek szintje, mint a kiindulási szint.

	OPA geometriai átlag-titerszintek a vizsgálat megkezdésekor	OPA geometriai átlag-titerszintek a Prevenar 13 adása után 1 évvel
18-49 éves, korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát nem kapott felnőttek	5 - 186	23 - 2948

*A 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával korábban oltott felnőttek*

A Prevenar 13-ra és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinára adott immunválaszt egy direkt összehasonlító vizsgálatban hasonlították össze olyan,  $\geq 70$  éves felnőtteknél, akik legalább 5 évvel a vizsgálati vakcina előtt egyetlen adag pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak.

A 9. táblázat 1 hónappal a beadás után hasonlítja össze az OPA geometriai átlag-titerek az olyan, pneumococcus poliszacharid vakcinát kapott  $\geq 70$  éves felnőtteknél, akik vagy a Prevenar 13-ból vagy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinából kaptak egyetlen adagot.

<b>9. táblázat - OPA geometriai átlag-titerek (GMT) az olyan, pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott <math>\geq 70</math> éves felnőtteknél, akik vagy Prevenar 13-at vagy 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát (PPSV23) kaptak<sup>a,b,c</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N = 400-426</b>	<b>PPSV23 N = 395-445</b>	<b>Prevenar OPA GMT a PPSV23-hoz viszonyítva</b>	
<b>Szerotípus</b>	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95%-os 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 <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

<sup>a</sup> A non-inferioritást úgy definiálták, hogy a geometriai átlagarány (GMR) 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határértéke nagyobb volt, mint 0,5.

<sup>a</sup> A statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb volt, mint 1.

<sup>c</sup> A 6A<sup>†</sup> szerotípus esetén, amely csak a Prevenar 13-ban van jelen, a statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb legyen, mint 2.

A klinikai vizsgálat előtt legalább 5 évvel korábban pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott felnőtteknél a 12, közös szerotípus esetén a Prevenar 13-ra adott OPA geometriai átlag-titerek nem voltak rosszabbak, mint a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinára adott válaszreakciók. Továbbá, ebben a vizsgálatban a 12, közös szerotípusból 10 esetén statisztikailag szignifikánsan magasabb OPA geometriai átlag-titereket igazoltak. A 6A szerotípusra adott immunválasz

statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt a Prevenar 13-mal, mint a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával történt vakcináció után.

A Prevenar 13-mal történt vakcináció után 1 évvel az olyan 70 éves és idősebb felnőtteknél, akik a vizsgálatba történő belépés előtt legalább 5 évvel 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak, az OPA-titerek alacsonyabbak voltak az oltás után egy hónappal mértéknél, ugyanakkor az összes szerotípus esetén magasabb maradt az OPA-titerek szintje, mint a kiindulási szint:

	OPA geometriai átlag-titerszintek a vizsgálat megkezdésekor	OPA geometriai átlag-titerszintek a Prevenar 13 adása után 1 évvel
A legalább 5 évvel korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kapott, $\geq 70$ éves felnőttek	9 - 122	18 – 381

#### Immunválaszok speciális populációk esetében

Az alább felsorolt betegségekben szenvedő betegek körében magasabb a pneumococcus betegség kockázata. A Prevenar 13 által kiváltott antitestszintek klinikai jelentősége ezekben a speciális populációkban nem ismert.

#### *Sarlósejtes anaemia*

Egy nyílt, egykaros vizsgálatot végeztek Franciaországban, Olaszországban, Nagy-Britanniában, az Egyesült Államokban, Libanonban, Egyiptomban és Szaúd-Arábiában a Prevenar 13 két részoltásával, amelyeket 6 hónapos időközzel adtak be 158, olyan sarlósejtes anaemiában szenvedő,  $\geq 6$ -<18 éves gyermeknek és serdülőnek, akiket korábban egy vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával oltottak, legalább 6 hónappal a vizsgálatba való bevonás előtt. Az első vakcináció után a Prevenar 13 az oltás előtti szintekhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb antitestszinteket váltott ki mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mérve. A második oltás után mért immunválaszok hasonlóak voltak az első oltás után mérthez. A második adag után egy évvel mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mért antitestszintek magasabbak voltak, mint a Prevenar 13 első dózisa után, kivéve a 3-as és az 5-ös szerotípus elleni IgG GMC-k, amelyek számszerűleg hasonlóak voltak.

#### *A Prevenar-ra (7-valens) vonatkozó további immunogenitási adatok: sarlósejtes anaemiában szenvedő gyermekek*

A Prevenar immunogenitását egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban 49, sarlósejtes anaemiában szenvedő csecsemőnél vizsgálták. A gyermekeket Prevenar-ral oltották (3 részoltás egy-egy hónap kihagyással, 2 hónapos kortól), és ezek közül a gyermekek közül 46, 15-18 hónapos korban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát is kapott. Az alapimmunizálást követően a betegek 95,6%-ának az antitestszintje a Prevenar-ban található mind a hét szerotípus esetén legalább 0,35  $\mu\text{g/ml}$  volt. A poliszacharid vakcinációt követően megfigyelhető volt a hét szerotípussal szembeni antitest-koncentráció jelentős növekedése, ami arra enged következtetni, hogy az immunmemória jól kialakult.

#### *HIV fertőzés*

#### *Pneumococcus vakcinával korábban nem oltott gyermekek és felnőttek*

Olyan HIV-fertőzött gyermekeknek és felnőtteknek, akiknél a  $\text{CD4} \geq 200$  sejt/ $\mu\text{l}$  (átlagosan 717,0 sejt/ $\mu\text{l}$ ) és a vírusterhelés  $< 50\,000$  kópia/ $\text{ml}$  (átlagosan 2090,0 kópia/ $\mu\text{l}$ ) volt, nem áll fenn aktív, AIDS-szel kapcsolatos betegség, és nem kaptak korábban pneumococcus vakcinát, adtak 3 adag Prevenar 13-at. Az általános javaslatoknak megfelelően ezután egy 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak. Az oltásokat 1 hónaponként adták. Az immunválaszt 259–270 értékelhető alanyánál vizsgálták kb. 1 hónappal minden egyes Prevenar 13 részoltás után. Az első

részoltás után a Prevenar 13 az oltás előtti szintekhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb antitestszinteket váltott ki mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mérve. A Prevenar 13 második és harmadik részoltása után mért immunválasz hasonló vagy magasabb volt, mint az első részoltás után mért.

#### Korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott felnőttek

HIV fertőzött, olyan  $\geq 18$  éves felnőttek, akik esetében a  $CD4 \geq 200$  sejt/ $\mu$ l (átlagosan 609,1 sejt/ $\mu$ l), a vírusterhelés  $< 50\,000$  kópia/ml (átlagosan 330,6 kópia/ml) volt, és nem áll fenn aktív, AIDS-szel kapcsolatos betegség, akik korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak legalább 6 hónappal a vizsgálatba való bevonás előtt, 3 Prevenar 13 részoltást kaptak: a vizsgálatba való bevonáskor, majd 6 hónappal és 12 hónappal az első Prevenar 13 oltást követően. Az immunválaszt 231–255 értékelhető alanynál vizsgálták kb. 1 hónappal minden egyes Prevenar 13 részoltás után. Az első részoltás után a Prevenar 13 az oltás előtti szintekhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb antitestszinteket váltott ki mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mérve. A Prevenar 13 második és harmadik részoltása után mért immunválasz hasonló vagy magasabb volt, mint az első részoltás után mért. A vizsgálatban 162 beteg kapott egy előző adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát, 143 beteg két előző adag, 26 beteg pedig kettőnél több előző adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát. A korábban két vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott betegek hasonló immunválaszt mutattak, mint azok, akik csak egyetlen előző adagot kaptak.

#### Hemopoetikus őssejt-transzplantáció

A  $\geq 2$  éves korban allogén hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt, az alapbetegség teljes hematológiai remissziójában vagy lymphoma és myeloma esetén nagyon jó részleges remisszióban lévő gyermekek és felnőttek kaptak három adag Prevenar 13-at, legalább 1 hónapos időközökkel. Az első adagot a hemopoetikus őssejt-transzplantáció után 3–6 hónappal adták. Negyedik (emlékeztető) adag Prevenar 13-at adtak a harmadik dózis után 6 hónappal. Az általános javaslatoknak megfelelően a Prevenar 13 negyedik adagja után 1 hónappal egy adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát adtak. Az IgG GMC alapján mért immunválaszt 168–211 értékelhető alanynál vizsgálták körülbelül 1 hónappal az oltás után. A Prevenar 13 magasabb antitestszinteket váltott ki a Prevenar 13 mindegyik adagja után. A Prevenar 13 negyedik adagja után az immunválasz szignifikánsan magasabb volt mindegyik szerotípus esetén, mint a harmadik adag után. A funkcionális antitestek titerét (OPA titer) nem vizsgálták ebben a vizsgálatban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Nem alkalmazható.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt dózistoxicitási, lokális tolerancia, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

# **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

## **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Szukcinilsav  
Poliszorbát 80  
Injekcióhoz való víz

Az adjuvánsok tekintetében lásd a 2. pontot.

## **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A Prevenar 13 legfeljebb 25°C hőmérsékleten történő tárolás mellett 4 napon keresztül stabil. Ezen időszak végén a Prevenar 13-at fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni. Ezek az adatok az egészségügyi szakemberek tájékoztatására szolgálnak, a tárolási hőmérséklettől való átmeneti eltérések esetére.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

0,5 ml szuszpenziós injekció dugattyúval (latexmentes klórbutil gumi) és védőkupakkal (latexmentes izopren brómbutilgumi) lezárt előretöltött fecskendőben (I-es típusú üveg).

1, 10 és 50 darab csomagolásonként tüllel vagy a nélkül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A tárolás során fehér üledék és tiszta felülúszó válhat láthatóvá. Ez nem jelenti a gyógyszer állagának romlását.

A levegő fecskendőből történő eltávolítása előtt a vakcinát alaposan fel kell rázni, amíg homogén fehér szuszpenzióvá nem válik, és a beadás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell, hogy nem maradt-e benne feloldatlan részecske és/vagy nem változtak-e meg a fizikai jellemzői. Ne használja fel, ha a fecskendő tartalma máshogy néz ki!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. december 9.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. szeptember 18.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Prevenar 13 szuszpenziós injekció egyadagos injekciós üvegben  
Pneumococcus poliszacharid konjugált vakcina (13-valens, adszorbeált).

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 0,5 ml-es adag tartalmaz:

Pneumococcus poliszacharid 1-es szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 3-as szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 4-es szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 5-ös szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 6A szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 6B szerotípus <sup>1</sup>	4,4 µg
Pneumococcus poliszacharid 7F szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 9V szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 14-es szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 18C szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 19A szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 19F szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 23F szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup>CRM<sub>197</sub> hordozófehérjéhez konjugálva, alumínium-foszfáthoz adszorbeálva.

Körülbelül 32 µg CRM<sub>197</sub> hordozófehérjét és 0,125 mg alumíniumot tartalmaz adagonként (0,5 ml).

### Ismert hatású segédanyagok:

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció egyadagos injekciós üvegben.  
A vakcina homogén, fehér szuszpenzió.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Aktív immunizálásra *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív megbetegedés, pneumonia és akut otitis media megelőzésére csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél 6 hetes kortól 17 éves korig.

Aktív immunizálásra a *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív pneumococcus betegség és pneumonia megelőzésére 18 éves és idősebb felnőtteknél, valamint időseknél.

A specifikus pneumococcus szerotípusok elleni védelemmel kapcsolatos információkat lásd a 4.4 és 5.1 pontban.

A Prevenar 13 alkalmazásáról a hivatalos ajánlások alapján kell dönteni, figyelembe véve az invazív betegség és a pneumonia kockázatát a különböző korcsoportokban, a fennálló komorbiditásokat valamint a különböző földrajzi területeken a szerotípusok epidemiológiájának változatosságát.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Prevenar 13-mal történő immunizálás rendjének a hivatalos ajánlásokon kell alapulnia.

### Adagolás

#### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

Azoknál a csecsemőknél, akik az első dózist Prevenar 13-ból kapják, az oltási sorozatot javasolt Prevenar 13-mal befejezni.

#### 6 hetes-6 hónapos csecsemők

##### *Három részoltásból álló alapimmunizálás*

A javasolt oltási sorozat négy, egyenként 0,5 ml-es adagból áll. A csecsemőkori alapimmunizálás három adagból áll, melyek közül az első részoltást általában 2 hónapos korban adják. Az egyes részoltások között legalább 1 hónapos szünetet kell tartani. Az első részoltás már akár 6 hetes korban beadható. A negyedik (emlékeztető) részoltás 11-15 hónapos korban ajánlott.

##### *Két részoltásból álló alapimmunizálás*

Amennyiben a Prevenar 13 az általános csecsemőimmunizációs program részeként kerül beadásra, három, egyenként 0,5 ml-es részoltásból álló alternatív adagolási rend is választható. Az első részoltást kéthónapos kortól lehet beadni, ezt követően a második részoltás legalább 2 hónappal később adható. A harmadik (emlékeztető) oltás beadása 11-15 hónapos korban ajánlott (lásd 5.1 pont).

#### Koraszülöttek (< 37. gesztációs hét)

Koraszülöttek esetében a javasolt oltási sorozat négy, egyenként 0,5 ml-es adagból áll. A csecsemőkori alapimmunizálás három adagból áll, melyek közül az első részoltást 2 hónapos korban adják. Az egyes részoltások között legalább 1 hónapos szünetet kell tartani. Az első részoltás már akár 6 hetes korban beadható. A negyedik (emlékeztető) oltás 11-15 hónapos korban ajánlott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### Be nem oltott, 7 hónapos vagy annál idősebb csecsemők és gyermekek

##### *7-11 hónapos csecsmők*

Két, egyenként 0,5 ml-es részoltás, a részoltások között legalább 1 hónapos szünettel. Egy harmadik részoltás javasolt a második életévben.

##### *12-23 hónapos gyermekek*

Két, egyenként 0,5 ml-es részoltás, a részoltások között legalább 2 hónapos szünettel (lásd 5.1 pont).

##### *2-17 éves gyermekek és serdülők*

Egyetlen egyszeri 0,5 ml-es oltás.

#### A Prevenar 13 immunizációs rendje csecsemőknél és gyermekeknél, akiket korábban (7-valens) Prevenar-ral (*Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F szerotípusok) oltottak

A Prevenar 13 tartalmazza ugyanazt a 7 szerotípust, melyeket a Prevenar is, azonos hordozófehérjét (CRM<sub>197</sub>) használva.

Azoknál a csecsemőknél és gyerekeknél, akiknek az immunizációját Prevenar-ral kezdték, az oltási sorozat bármely pontján Prevenar 13-ra válhatnak.

*Fiatal (12-59 hónapos) gyermekek, akik a teljes Prevenar (7-valens) immunizációs sorozatot megkapták*

Azoknak a fiatal gyermekeknek, akiknek a Prevenar-ral (7-valens) történt immunizálása teljesnek tekinthető, egy 0,5 ml-es Prevenar 13 oltást kell kapniuk annak érdekében, hogy a további 6 szerotípussal szemben immunválaszt váltsanak ki. Ezt a Prevenar 13 oltást legalább 8 héttel az utolsó Prevenar (7-valens) oltást követően kell beadni (lásd 5.1 pont).

*5-17 éves gyermekek és serdülők*

Az 5-17 éves gyermekek egyetlen Prevenar 13 oltást kaphatnak, ha korábban egy vagy több Prevenar oltást kaptak. Ezt a Prevenar 13 oltást legalább 8 héttel az utolsó Prevenar (7-valens) oltást követően kell beadni (lásd 5.1 pont).

18 éves és annál idősebb felnőttek, valamint idősek

Egyetlen egyszeri adag.

Egy későbbi Prevenar 13 dózissal való újraoltás szükségességét nem állapították meg.

Ha a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina alkalmazását megfelelőnek tartják, akkor a korábbi pneumococcus vakcinációs státuszra való tekintet nélkül a Prevenar 13-at kell először beadni (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Speciális populációk

Azok, akiket alapbetegségük (például sarlósejtes anaemia vagy HIV-fertőzés) invazív pneumococcus betegségekre hajlamosít, beleértve azokat is, akik korábban egy vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak, legalább egy adag Prevenar 13-at kaphatnak (lásd 5.1 pont).

A hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt személyek esetén a javasolt immunizálási sorozat négy adag, egyenként 0,5 ml Prevenar 13 adásából áll. Az alapimmunizálás három dózisból áll, az elsőt a hemopoetikus őssejt-transzplantáció után 3–6 hónappal kell adni, majd a többit legalább 1 hónapos időközzel. A negyedik (emlékeztető) adag a harmadik dózis után 6 hónappal javasolt (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A vakcinát intramuscularis injekció formájában kell beadni. A beadásra előnyben részesítendő területek csecsemőknél a comb anterolaterális része (musculus vastus lateralis) vagy gyermekeknél és felnőtteknél a felkaron a musculus deltoideus.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a diphtheria toxoiddal szembeni túlérzékenység.

Csakúgy, mint más vakcinák esetében, a Prevenar 13 alkalmazását is el kell halasztani akut, magas lázzal járó betegségek esetén. Ugyanakkor egy enyhébb infekció, mint például a megfázás, nem teszi szükségessé az oltás elhalasztását.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Prevenar 13-at tilos intravascularisan beadni.

Mint minden injektálható oltóanyag esetében, a vakcina beadását követő ritka anaphylaxiás reakció esetére megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek mindig rendelkezésre kell állnia.

Ez az oltóanyag nem adható intramuscularis injekcióban thrombocytopeniás vagy egyéb, az intramuscularis injekció alkalmazását kontraindikáló véralvadási zavarban szenvedő egyéneknek, de



adható subcutan, ha a lehetséges előny egyértelműen meghaladja a kockázatokat (lásd 5.1 pont).

A Prevenar 13 csak azokkal a *Streptococcus pneumoniae* szerotípusokkal szemben nyújt védelmet, melyeket a vakcina tartalmaz, nem nyújt azonban védelmet egyéb, invazív megbetegedést, pneumóniát vagy otitis mediát okozó mikroorganizmusokkal szemben. Ahogy más vakcina, úgy a Prevenar 13 sem védi meg az összes beoltott személyt a pneumococcus okozta betegséggel szemben. Az Ön országára vonatkozó legfrissebb epidemiológiai információkért keresse meg az illetékes nemzeti szervezetet.

Az akár immunosuppresszív kezelés alkalmazása, genetikai defektus, humán immundeficiencia vírus (HIV) okozta fertőzés vagy egyéb okok miatt károsodott immunválaszú egyéneknél az aktív immunizációra adott antitest-válasz csökkent lehet.

Korlátozott számú, sarlósejtes anaemiában és HIV-fertőzésben szenvedő, illetve hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt beteg esetében áll rendelkezésre adat a biztonságosságra és az immunogenitásra vonatkozóan (lásd 5.1 pont). Nem állnak rendelkezésre a Prevenar 13-ra vonatkozó biztonságossági és immunogenitási adatok a más okból legyengült immunrendszerű, specifikus csoportokban (pl. malignitás vagy nephrosis szindróma), és a vakcinációt egyénekenként kell mérlegelni.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

#### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

A klinikai vizsgálatok során a Prevenar 13 a vakcinában lévő mind a 13 szerotípus ellen immunválaszt váltott ki. Az emlékeztető oltást követően a 3-as szerotípus által kiváltott immunválasz nem emelkedett a csecsemőoltási programban tapasztalt szint fölé. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége a 3-as szerotípus immunmemóriát kiváltó hatását tekintve nem ismert (lásd 5.1 pont).

Az 1-es, 3-as és 5-ös szerotípusokra funkcionális antitestekkel reagáló (OPA [opsonophagocytic assay]-titerek  $\geq 1:8$ ) aránya magas volt. Ugyanakkor az OPA geometriai átlagtiter alacsonyabb volt, mint a védőoltás bármely további szerotípusai esetében; a protektív hatásosságra vonatkozó megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert (lásd 5.1 pont).

Korlátozott számú adat azt bizonyította, hogy a 7-valens Prevenar (három részoltásból álló alapimmunizálás) elfogadható immunválaszt idéz elő sarlósejtes anaemiában szenvedő csecsemőknél, és a biztonságossági profil hasonló volt, mint amelyet a nem magas rizikójú csoportok esetében figyeltek meg (lásd 5.1 pont).

A 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek meg kell kapniuk az életkoruknak megfelelő Prevenar 13 oltási sorozatot (lásd 4.2 pont). A konjugált pneumococcus vakcina alkalmazása nem helyettesíti a 23-valens pneumococcus poliszacharid oltás alkalmazását azoknál a 2 évesnél idősebb gyermekeknél, akik a *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív megbetegedések szempontjából nagy kockázatot jelentő betegségben szenvednek (pl. sarlósejtes anaemia, asplenia, HIV-fertőzés, krónikus betegségben vagy immunrendszeri károsodásban szenvedő betegek). Azoknak a rizikócsoportba tartozó, 24 hónaposnál idősebb gyermekeknek, akiket megelőzően már oltottak Prevenar 13-mal, akkor kell 23-valens pneumococcus poliszacharid oltást kapniuk, amikor ajánlott. A konjugált pneumococcus oltás (Prevenar 13) és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina között legalább 8 hétnek kell eltelnie. Nincs rendelkezésre álló adat arra vonatkozóan, hogy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina adása nem oltott gyermekeknél vagy Prevenar 13-mal előzetesen oltott gyermekeknél eredményezhet-e csökkent válaszreaktséget a Prevenar 13 további dózisaival szemben.

Az apnoe kialakulásának lehetséges kockázatát és a légzés 48-72 órán keresztül történő figyelésének szükségességét mérlegelni kell, ha az alapimmunizálást éretlen ( $\leq 28$ . gesztációs hétre született) koraszülött kapja, különösen, ha az anamnézisében a légzőrendszer éretlensége szerepel. Mivel a vakcináció sok előnnyel jár a csecsemők ezen csoportjában, a vakcina beadásától nem szabad elzárkózni, illetve a beadást halogatni.

A vakcinában lévő szerotípusok esetén az otitis media elleni védelem várhatóan alacsonyabb lesz, mint az invazív megbetegedésekkel szembeni védelem. Mivel otitis mediát számos, az oltóanyagban lévő pneumococcus szerotípusoktól eltérő egyéb mikroorganizmus is okoz, ezért az összes otitis mediával szembeni védelem várhatóan alacsony lesz (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a Prevenar 13-at Infanrix hexa-val (DTPa-HBV-IPV/Hib) egyidejűleg alkalmazzák, a lázas reakciók aránya hasonló ahhoz, mint amit az egyidejűleg alkalmazott Prevenar (7-valens) és Infanrix hexa esetében tapasztaltak (lásd 4.8 pont). A Prevenar 13 és az Infanrix hexa egyidejű beadásakor megnövekedett gyakorisággal érkeztek jelentések convulsiókról (lázval vagy a nélkül) és hypotóniás-hyporesponsív epizódokról (HHE) (lásd 4.8 pont).

A helyi terápiás ajánlásoknak megfelelő lázcsillapítás megkezdése ajánlott azoknál a gyerekeknél, akik görcsrohamokkal járó betegségben szenvednek, vagy akiknek az anamnézisében lázgörcs szerepel, és minden olyan gyerek esetében, aki a Prevenar 13-at teljessejt-tartalmú pertussis oltással egyidejűleg kapja.

#### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

##### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

A Prevenar 13 egyidejűleg adható a következő vakcina antigénekkal, akár monovalens, akár kombinált védőoltások formájában: diphteria, tetanus, acellularis vagy teljes sejttes pertussis, b típusú *Haemophilus influenzae*, inaktivált poliomyelitis, hepatitis B (az Infanrix hexa-val kapcsolatos útmutatót lásd a 4.4 pontban), C szerocsoportú meningococcus, kanyaró, mumps, rubeola, bárányhimlő és rotavírus vakcina.

A Prevenar 13 ugyancsak egyidejűleg adható 12–23 hónapos korban a tetanusz toxoiddal konjugált A, C, W és Y szerocsoportú meningococcus poliszacharid vakcinával olyan gyermekeknek, akiket előzőleg már megfelelően alapimmunizáltak Prevenar 13-mal (a helyi ajánlások szerint).

A profilaktikusan alkalmazott lázcsillapító készítményeknek (ibuprofen és paracetamol) a Prevenar 13 által kiváltott immunválaszra kifejtett hatását értékelő, forgalomba hozatal követő klinikai vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy a paracetamol egyidejű vagy a védőoltással azonos napon történő alkalmazása csökkentheti a csecsemőkori alapimmunizálást követően a Prevenar 13 által kiváltott immunválaszt. A 12 hónapos korban adott emlékeztető oltásra adott immunválasz nem volt érintett. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert.

##### 6-17 éves gyermekek és serdülők

Jelenleg nem áll rendelkezésre adat egyéb vakcinákkal történő együttes alkalmazásra vonatkozóan.

##### 18-49 éves felnőttek

Egyéb vakcinákkal történő együttes alkalmazásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

##### 50 éves és annál idősebb felnőttek

A Prevenar 13 beadható egyidejűleg a szezonális trivalens inaktivált influenza vakcinával (TIV).

Két, 50-59 éves, valamint 65 éves és idősebb felnőttekkel végzett vizsgálatban bizonyították, hogy a Prevenar 13 beadható egyidejűleg a trivalens inaktivált influenza vakcinával (TIV). A mindhárom TIV antigénre adott válasz hasonló volt akkor, amikor a TIV-et önmagában vagy a Prevenar 13-mal adták egyidejűleg.

Amikor a Prevenar 13-at TIV-val egyidejűleg adták, akkor a Prevenar 13-ra adott immunválasz

gyengébb volt annál, mint amikor a Prevenar 13-at önmagában adták, ugyanakkor nem volt hosszú távú hatása a keringő antitestek szintjére.

Egy harmadik vizsgálatban, amelyet 50–93 éves felnőttekkel végeztek, bizonyították, hogy a Prevenar 13 egyidejűleg beadható a szezonális kvadrivalens inaktivált influenza vakcinával. A kvadrivalens influenza vakcina mind a négy törzsére adott immunválasz hasonlóan (non-inferior) bizonyult hatékony, amikor a Prevenar 13-at a kvadrivalens influenza vakcinával egyidejűleg adták, mint amikor a kvadrivalens influenza vakcinát önmagában adták.

A Prevenar 13-ra adott immunválasz hasonlóan (non-inferior) bizonyult, amikor a Prevenar 13-at a kvadrivalens influenza vakcinával egyidejűleg adták, mint amikor a Prevenar 13-at önmagában adták. A trivalens vakcinákkal való együttes alkalmazáskor azt tapasztalták, hogy egyes pneumococcus szerotípusokra adott immunválasz alacsonyabb volt, ha a két vakcinát együttesen alkalmazták.

Más oltóanyagokkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

A különböző, injekcióban adható vakcinákat mindig különböző oltási helyekre kell beadni.

A Prevenar 13 és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina egyidejű alkalmazását nem vizsgálták. A Prevenar 13-at 1 évvel a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina után adva a klinikai vizsgálatokban az immunválasz az összes szerotípus esetén gyengébb volt ahhoz képest, mint amikor a Prevenar 13-at olyan alanyoknak adták, akiket korábban nem immunizáltak 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A 13-valens pneumococcus konjugált vakcina terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Ezért terhesség alatt a Prevenar 13 alkalmazását kerülni kell.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a 13-valens pneumococcus konjugált vakcina kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

##### Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Prevenar 13 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a 4.8 „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” című pontban leírt hatások némelyike átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A forgalomba hozatalt követő jelentések gyakoriságának elemzése azt valószínűsíti, hogy a Prevenar 13-at önmagában alkalmazó csoporttal összehasonlítva megnőtt a lázzal járó vagy láz nélküli convulsiók és a HHE kockázata abban a csoportban, ahol a Prevenar 13-at Infanrix hexa-val együtt alkalmazták.

Az ebben a pontban felsorolt, a klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően minden korcsoportban jelentett mellékhatások szervrendszeri kategóriánként csökkenő gyakoriság és

súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $\leq 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

A védőoltás biztonságosságát kontrollos klinikai vizsgálatokban értékelték, melyek során 14 267 védőoltást adtak be 4429 egészséges csecsemőnek, az első oltás esetében 6 hetes kortól, az emlékeztető oltásnál pedig 11-16 hónapos kortól. A Prevenar 13-at valamennyi csecsemőkön végzett vizsgálatban a szokásos gyermekkori védőoltásokkal egyidejűleg alkalmazták (lásd. 4.5 pont).

Háromszázötvennégy, korábban be nem oltott gyermek (7 hónaptól - 5 éves korig) esetében is vizsgálták a biztonságosságot.

A 6 hetes és 5 éves kor közötti gyermekeknél leggyakrabban jelentett mellékhatások az oltás helyén fellépő reakciók, láz, ingerlékenység, étvágycsökkenés, illetve aluszékonyság és/vagy álmatlanság voltak.

Egy klinikai vizsgálat során, melyben a csecsemőket 2, 3 és 4 hónapos korban oltották be, nagyobb arányban jelentettek  $\geq 38^\circ\text{C}$ -os lázat azok között a csecsemők között, akik a Prevenar-t (7-valens) Infanrix hexa-val egyidejűleg kapták (28,3% - 42,3%), mint azok között, akik az Infanrix hexa-t önmagában kapták (15,6% - 23,1%). A 12-15 hónapos korban adott emlékeztető oltást követően  $\geq 38^\circ\text{C}$ -os lázról számoltak be a Prevenar-t (7-valens) és az Infanrix hexa-t egyidőben kapó csecsemők 50,0%-ánál, összehasonlítva az Infanrix hexa-t önmagában kapóknál tapasztalt 33,6%-kal. Ezek a reakciók leginkább közepesen súlyosak ( $39^\circ\text{C}$ -os vagy alacsonyabb testhőmérséklet) és átmenetiek voltak.

A 12 hónaposnál idősebb gyermekek esetében az oltás helyén fellépő reakciók nagyobb arányát jelentették, mint a Prevenar 13-mal az alapimmunizálás során oltott csecsemőknél.

#### *Klinikai vizsgálatokban kimutatott mellékhatások*

A klinikai vizsgálatokban a Prevenar 13 biztonságossági profilja megegyezett a Prevenar-éval. A felsorolt gyakoriságok a Prevenar 13 klinikai vizsgálataiban során értékelt mellékhatásokon alapulnak.

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: Túlérzékenységi reakciók, beleértve arcoedemát, dyspnoét, bronchospasmust is

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: Convulsiók (beleértve a lázgörcsöt is)  
Ritka: Hypotoniás-hyporesponsív epizód

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Étvágycsökkenés  
Gyakori: Hányás, hasmenés

#### Bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: Bőrkiütés  
Nem gyakori: Urticaria vagy urticariaszerű bőrkiütés

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori:	Láz; ingerlékenység; bármely, az oltás helyén fellépő erythema, induratio/duzzanat vagy fájdalom/érzékenység; aluszékonyság; nyugtalan alvás
Gyakori:	Az oltás helyén fellépő 2,5 cm-7,0 cm-es erythema vagy induratio/duzzanat (idősebb gyermekek [2-5 éves] esetében az emlékeztető oltást követően) 39°C feletti láz; az oltás helyén fellépő beszűkült mozgáskészség (a fájdalom miatt); az oltás helyén fellépő 2,5 cm-7,0 cm-es erythema vagy induratio/duzzanat (csecsemők oltási sorozatát követően)
Nem gyakori:	Az oltás helyén fellépő 7,0 cm-nél nagyobb erythema, induratio/duzzanat; sírás

### *A Prevenar 13 forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatásai*

Bár a következő mellékhatásokat nem észlelték a csecsemőkkel és gyermekekkel végzett Prevenar 13 klinikai vizsgálatok során, ezeket a Prevenar 13 mellékhatásának tartják, mivel ezeket a forgalomba hozatalt követően jelentették. Ezek a gyakoriságok a Prevenar spontán bejelentési adatain alapulnak. Mivel ezek a reakciók spontán jelentésekből származtak, ezért előfordulási gyakoriságuk nem megállapítható, így nem ismert gyakoriságuként kerültek figyelembe vételre.

### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Lymphadenopathia (az oltási hely közelében található nyirokcsomókban)

### Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, beleértve a shockot, angiooedemát is

### Bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Erythema multiforme

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Az oltás helyén fellépő urticaria, az oltás helyén fellépő dermatitis, az oltás helyén jelentkező viszketés, pirosodás

### További információ speciális populációk esetében:

Apnoe kialakulása éretlen koraszülötteknél ( $\leq 28$ . gesztációs hét) (lásd 4.4 pont).

### 6-17 éves gyermekek és serdülők

A biztonságosságot 592 gyermeknél (294, korábban legalább egy Prevenar oltást kapott 5-10 éves gyermeknél, és 298, korábban pneumococcus vakcinát nem kapott, 10-17 éves gyermeknél) értékelték.

A 6-17 éves gyermekeknél és serdülőknél leggyakrabban jelentett mellékhatások az alábbiak voltak:

### Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: Fejfájások

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Csökkent étvágy

Gyakori: Hányás, hasmenés

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: Bőrkiütés, csalánkiütés vagy csalánkiütésszerű bőrkiütés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: Irritabilitás; bármely, az oltás helyén kialakuló erythema; induratio/duzzanat vagy fájdalom/érzékenység; somnolentia; rossz minőségű alvás; az oltás helyén kialakuló érzékenység (beleértve a mozgás korlátozottságát)

Gyakori: Pyrexia

A 6 hetes és 5 éves kor közötti csecsemőknél és gyermekeknél korábban megfigyelt egyéb mellékhatások vonatkozhatnak erre a korcsoportra is, de ebben a vizsgálatban, valószínűleg az alacsony elemszám miatt, ezeket nem figyelték meg.

További információk speciális populációk esetében

Sarlósejtes anaemiában vagy HIV-fertőzésben szenvedő, illetve hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt gyermekeknél és serdülőknél hasonló a mellékhatások gyakorisága, kivéve, hogy a fejfájás, a hányás, a hasmenés, a láz, a kimerültség, az arthralgia és a myalgia nagyon gyakori volt.

18 éves és idősebb felnőttek, valamint idősek

A biztonságosságot 7 klinikai vizsgálatban értékelték, 91 593 olyan felnőttél, akiknek az életkora 18 - 101 év közé esett. A Prevenar 13-at 48 806 felnőttnek adták, 2616 (5,4%) életkora 50 - 64 év közé esett, és 45 291 (92,8%) életkora 65 év vagy annál magasabb volt. A 7 vizsgálat egyikében egy olyan, 18-49 éves felnőttekből álló csoport (n = 899) vett részt, akik kaptak Prevenar 13-at, és korábban nem kaptak 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát. A Prevenar 13-at kapók közül 1916 felnőtt volt a vizsgált vakcina beadása előtt legalább 3 évvel korábban oltva a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával, és 46 890 nem kapott 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát.

Az életkor növekedésével a mellékhatások gyakorisága csökkenő tendenciát mutatott. A 65 évesnél idősebb felnőtteknél kevesebb mellékhatásról számoltak be, mint a fiatalabb felnőtteknél (a korábbi pneumococcus vakcinációs státuszra való tekintet nélkül). A mellékhatások általánosságban véve a legfiatalabb, 18-29 éves felnőttek csoportjában voltak a leggyakoribbak.

Összességében a gyakorisági kategóriák mindegyik korcsoportban hasonlóak voltak, kivéve a hányást, amely nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ) volt a 18-49 éves felnőtteknél, és gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) volt az összes többi korcsoportban, és a lázat, amely nagyon gyakori volt a 18-29 éves felnőtteknél, és gyakori volt az összes többi korcsoportban. Az oltás helyén kialakuló erős fájdalom/nyomásérzékenység és a karmozgás súlyos korlátozottsága nagyon gyakori volt a 18-39 éves felnőtteknél, és gyakori volt az összes többi korcsoportban.

*A klinikai vizsgálatokban előfordult mellékhatások*

Hat klinikai vizsgálatban minden vakcinációt követően 14 napig naponta kérdeztek rá a lokális reakciókra és szisztémás eseményekre, a fennmaradó klinikai vizsgálatban pedig 7 napig. Az alábbi gyakoriságok a felnőtteknél a Prevenar 13 klinikai vizsgálataiban során értékelt mellékhatásokon alapulnak.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Csökkent étvágy

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Fejfájások

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Hasmenés; hányás (a 18-49 éves felnőtteknél)

Gyakori: Hányás (az 50 éves vagy idősebb felnőtteknél)  
Nem gyakori: Hányinger

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: Túlérzékenységi reakciók, köztük arc oedema, dyspnoe, bronchospasmus

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Nagyon gyakori: Bőrkiütés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: Hidegrázás; fáradtság; az oltás helyén kialakuló erythema; az oltás helyén kialakuló induratio/duzzanat; az oltás helyén kialakuló fájdalom/nyomásérzékenység (az oltás helyén kialakuló erős fájdalom/nyomásérzékenység nagyon gyakori a 18-39 éves felnőtteknél); korlátozott karmozgás (a karmozgás súlyos korlátozottsága nagyon gyakori a 18-39 éves felnőtteknél)

Gyakori: Láz (nagyon gyakori a 18-29 éves felnőtteknél)

Nem gyakori: Az oltás helyének régiójára lokalizált lymphadenopathia

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: Arthralgia; myalgia

Összességében nem észleltek jelentős különbséget a mellékhatások gyakoriságában, ha a Prevenar 13-at olyan felnőtteknek adták, akiket korábban pneumococcus poliszacharid vakcinával oltottak.

További információk speciális populációk esetében

HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek esetén hasonló a mellékhatások gyakorisága, kivéve, hogy a láz és a hányás nagyon gyakori, a hányinger pedig gyakori volt.

A hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt felnőttek esetén hasonló a mellékhatások gyakorisága, kivéve, hogy a láz és a hányás nagyon gyakori volt.

Egyes szisztémás reakciók kialakulásának nagyobb gyakoriságát figyelték meg, ha a Prevenar 13-at egyidejűleg trivalens inaktivált influenza vakcinával (TIV) adták, szemben azzal, ha a TIV-et önmagában adták (fejfájás, hidegrázás, bőrkiütés, csökkent étvágy, arthralgia és myalgia) vagy ha a Prevenar 13-at önmagában adták (fejfájás, fáradtság, hidegrázás, csökkent étvágy és arthralgia).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

Prevenar 13-mal történő túlادagolás előfordulása nem valószínű, mivel kiszerezése egyadagos injekciós üveg. Ugyanakkor csecsemőknél és gyermekeknél jelentettek Prevenar 13 túlادagolást olyan esetekben, mikor egymást követő két oltás az előírtnál rövidebb időn belül került beadásra.

Általánosságban, a túlادagolás esetén jelentett mellékhatások megegyeztek a Prevenar 13 előírás szerinti gyermekgyógyászati alkalmazása során fellépő mellékhatásokkal.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vaccinák, Pneumococcus vaccinák, ATC kód: J07AL02

A Prevenar 13 tartalmazza azt a 7 pneumococcus tok-poliszacharidot (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), melyeket a Prevenar is, és ezen kívül még 6 további poliszacharidot (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), mindegyik a CRM<sub>197</sub> hordozófehérjéhez konjugált.

Betegségteher

*Csecsemők és 6 hetes és 5 éves kor közötti gyermekek*

A Prevenar bevezetése előtt Európában végzett szerotípus-vizsgálat alapján úgy becsülik, hogy az 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Prevenar 13 a pneumococcus által okozott invazív megbetegedéseket (IPD) okozó szerotípusok 73-100%-át (országától függően) lefedi. Ebben a korcsoportban az 1, 3, 5, 6A, 7F és a 19A szerotípusok felelősek az invazív megbetegedések 15,6-59,7%-áért, az országától, a vizsgált időszakától és a Prevenar használatától függően.

Az akut otitis media (AOM) különböző etiológiájú, gyakori gyermekkori megbetegedés. Az AOM klinikai epizódok 60-70%-áért baktériumok felelősek. *S. pneumoniae* világszerte az egyik leggyakoribb okozója a bakteriális AOM-nak.

Becslések szerint a Prevenar 13 az antimikrobiális szerekre-rezisztens IPD-t okozó szerotípusok 90%-át fedti le.

*6-17 éves gyermekek és serdülők*

A pneumococcus betegség incidenciája 6-17 éves gyermekek és serdülők között alacsony, ugyanakkor kísérőbetegség fennállása esetén magasabb a morbiditás és mortalitás kockázata.

*18 éves és idősebb felnőttek, valamint időskorúak*

Felnőttek esetében a pneumonia a pneumococcus betegség leggyakoribb klinikai megjelenési formája.

A közösségben szerzett pneumonia (CAP) és az invazív pneumococcus betegség (IPD) Európában jelentett előfordulási gyakorisága országonként eltérő; 50 éves kortól emelkedik, és a legmagasabb a 65 éves és idősebb korosztályban. A CAP leggyakoribb okozója a *S. pneumoniae*, becslések szerint fejlett országokban a CAP miatt hospitalizált összes felnőtt eseteknek kb. 30%-áért felelős.

Felnőtteknél az IPD leggyakoribb manifesztációi a bacteriaemiás pneumonia (az IPD felnőtt eseteinek körülbelül 80%-a), a bacteraemia góc nélkül és a meningitis. A Prevenar gyermekkori immunizációs programban történő bevezetését követő, de még a Prevenar 13 gyermekkori immunizációs programban történő bevezetését megelőző surveillance adatok szerint a Prevenar 13-ban lévő pneumococcus szerotípusok lehetnek felelősek a felnőtteknél kialakuló IPD legalább 50-76%-áért (országától függően).

Felnőttek esetében a CAP és az IPD kockázata szintén emelkedik a krónikus alapterbetegségekben szenvedő betegeknél, különösen az anatómiai vagy funkcionális aspleniában, diabetes mellitusban, asthmában vagy krónikus cardiovascularis, tüdő-, vese- vagy májbetegségben szenvedő betegeknél, és a legmagasabb az immunszuppresszált, például rosszindulatú haematológiai betegségben vagy HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél.



## Prevenar 13 immunogenitási klinikai vizsgálatok csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél

A Prevenar 13 IPD-vel szembeni hatásosságának vizsgálatára nem került sor. A WHO (World Health Organization) ajánlásához igazodva, az IPD-vel szembeni várható hatékonyság csecsemőknél és fiatal gyermekeknél a Prevenar 13 és a már bizonyított protektív hatékonyságú Prevenar 7 közös szerotípusára adott immunválaszok összevetésén alapul ( a (7-valens) Prevenar hatásosságát csecsemőknél és gyermekeknél lásd alább). A 6 hozzáadott szerotípusra adott immunválaszokat szintén mérték.

### Immunválaszok a három részoltásból álló csecsemő oltási sorozatot követően

Számos európai országban és az Egyesült Államokban folytattak klinikai vizsgálatokat többféle oltási sémát alkalmazva, beleértve két randomizált, *non-inferiority* („nem rosszabb, mint”) vizsgálatot is (Németországban 2, 3, 4 hónapos korban alapimmunizálást alkalmazva [006] és az Egyesült Államokban 2, 4, 6 hónapos korban alapimmunizálást alkalmazva [004]). E két vizsgálatban a pneumococcusra adott immunválaszokat egy sor *non-inferiority* kritériumot alkalmazva vetették össze, beleértve azoknak a vizsgált alanyoknak a százalékarányát, akiknél az alapimmunizálás után egy hónappal meghatározva a poliszacharid-ellenes, szerotípus-specifikus IgG-antitestek szérumszintje  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  volt, valamint az IgG-antitest geometriai átlagkoncentrációk (ELISA GMC-k) összehasonlítását. Ezen felül a Prevenar 13-at és Prevenar-t kapó vizsgálati alanyok funkcionális antitest-titerei (OPA) is összehasonlításra kerültek. A hat további szerotípus esetében ezeket az értékeket a Prevenar-t kapóknál jelentkező, a hét közös szerotípusokra adott válaszok közül a legalacsonyabbal vetették össze.

A 006-os vizsgálat esetén az immunválasz *non-inferiority* összehasonlítását, melynek alapját az anti-poliszacharid IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  koncentrációt elérő csecsemők aránya képezi, az 1-es táblázat tartalmazza. A 004-es vizsgálat eredményei hasonlóak voltak. Mind a 7 közös szerotípus esetén kimutatták, hogy a Prevenar 13 nem kevésbé hatékony (*non-inferiority*) (a 0,35  $\mu\text{g/ml}$ -es szintnél az immunválaszt adók százalékarányában mutatkozó különbség esetén a 95%-os CI alsó határa  $> -10\%$ ), kivéve a 6B szerotípust a 006-os vizsgálatban, és a 6B és 9V szerotípusokat a 004-es vizsgálatban, melyek esetén ehhez csak kevés hiányzott. Mind a hét közös szerotípus megfelelt az előre meghatározott IgG ELISA GMC-re vonatkozó *non-inferiority* kritériumoknak. A Prevenar 13 összehasonlítható, habár kissé alacsonyabb antitestszintet váltott ki a 7 közös szerotípusra, mint a Prevenar. Ezen eltérések klinikai jelentősége nem ismert.

A 006-os vizsgálatban, melynek alapját a  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  antitest-koncentrációt elérő csecsemők aránya és az IgG ELISA GMC összehasonlítások képezik, a 6 további szerotípus esetén igazolták, hogy nem kevésbé hatékony (*non-inferiority*). A 004-es vizsgálat során a 3-as szerotípus kivételével a 6-ból 5 szerotípus esetén szintén kimutatták, hogy nem kevésbé hatékony (*non-inferiority*). A 3-as szerotípus esetén azoknak a Prevenar 13-at kapóknak a százalékos aránya, akiknek a szérum IgG-szintje  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  volt, 98,2% (006-os vizsgálat) és 63,5% (4-es vizsgálat) volt.

<b>1. táblázat: Azon alanyok arányának összehasonlítása, akiknél a csecsemőkori oltási sorozat harmadik részoltását követően kialakult pneumococcus anti-poliszacharid IgG-antitestek koncentrációja elérte a <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> szintet – 006-os vizsgálat</b>			
<b>Szerotípus</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-valens Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Különbség (95%-os CI)</b>
<b>7-valens Prevenar szerotípusok</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
<b>További szerotípusok a Prevenar 13-ban</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)

\* A 006-os vizsgálatban a Prevenar-csoportban mért legalacsonyabb válaszarány a 6B szerotípus esetében 87,1% volt.

A Prevenar 13 a 004-es és a 006-os vizsgálatokban funkcionális antitestek képződését eredményezte a vakcina mind a 13 szerotípusa esetén. A 7 közös szerotípust tekintve nem mutatkozott különbség a vizsgálati csoportok között azon alanyok arányában, akiknek az OPA titerei  $\geq 1:8$  voltak. A hét közös szerotípus esetén a 006-os és a 004-es vizsgálatokban egy hónappal az alapimmunizálást követően a Prevenar 13-at kapók több, mint 96%-a, illetve több mint 90%-a elérte az  $\geq 1:8$  OPA titert.

A 004/006-os vizsgálatok eredményei szerint a Prevenar 13 a további 6 szerotípus esetében az oltottak 91,4%-100%-ában  $\geq 1:8$  OPA-titert eredményezett az alapimmunizálás után egy hónappal. Az 1-es, 3-as és 5-ös szerotípusok esetében a funkcionális antitest (OPA) -titerek geometriai átlaga alacsonyabb volt, mint a további szerotípusoké. A protektív hatékonyságra vonatkozó megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert.

#### Immunválaszok a két részoltásból álló csecsemő alapimmunizálási sorozatot követően

Csecsemőknél a két oltást követően kialakuló immunogenitást, négy vizsgálatban dokumentálták. 13 vakcina szerotípusból 11 esetben a csecsemőknek 79,6%-98,5%-a elérte a pneumococcus capsularis poliszacharid-ellenes IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ -es küszöbszintet egy hónappal a második oltást követően. A 2, 4 hónapos oltási rend mellett kevesebb csecsemő érte el ezt az antitest-koncentrációs határértéket a 6B (27,9%-57,3%) és a 23F (55,8%-68,1%) szerotípusok esetén, mint a 3, 5 hónapos korban adott oltási sémával (6B szerotípus esetében 58,4% és a 23F esetében 68,6%). Az emlékeztető oltás után a 6B és 23F szerotípusokat is beleértve minden vakcina szerotípusra kialakult olyan immunválasz, mely összhangban állt azzal, hogy a két részoltásból álló alapimmunizálás megfelelő volt. Egy Nagy-Britanniában végezett vizsgálatban, mind a Prevenar-ral, mind a Prevenar 13-mal oltott karon a 2 és 4 hónapos korban adott alapimmunizálást, illetve a 12 hónapos korban adott emlékeztető oltást követően, a 6B-t és a 23F-et is beleértve az összes szerotípusra adott funkcionális antitest (OPA) válaszok hasonlóak voltak. A Prevenar 13-at kapók esetében a  $\geq 1:8$  OPA titert elérők aránya a csecsemőkori sorozatot követően legkevesebb 87%, míg az emlékeztető oltást követően legalább 93% volt. Az 1-es, 3-as és 5-ös szerotípusok esetében az OPA titerek geometriai átlaga alacsonyabb volt, mint a további szerotípusok esetében. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Emlékeztető oltásra adott válaszok a két és a három részoltásból álló csecsemő alapimmunizálási sorozatokat követően

Az emlékeztető oltást követően az emlékeztető oltás előtti szintről mind a 13 szerotípussal szembeni antitest-koncentráció megemelkedett. Az emlékeztető oltás után elért antitest-koncentráció 12 szerotípusra magasabb volt, mint a csecsemőkorban adott alapimmunizálást követően. Ezek a megfigyelések összhangban álltak azzal, hogy az alapimmunizálás (az immunmemória indukciója) megfelelő volt. Az emlékeztető oltást követően a 3-as szerotípus által kiváltott immunválasz nem emelkedett a csecsemőoltási programban tapasztalt szint fölé. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége a 3-as szerotípus immunmemóriára gyakorolt indukcióját tekintve nem ismert. A két, illetve három részoltásból álló csecsemőkorai alapimmunizálást követően beadott emlékeztető oltásokra kialakult ellenanyag válaszok hasonlóak voltak mind a 13 vakcina szerotípussal szemben.

A 7 hónapos-5 éves korú gyermekeknek adott, korosztálynak megfelelő felzárkoztató oltási rend (leírva a 4.2 pontban) által eredményezett capsularis poliszacharid-ellenes IgG ellenanyag válasz mind a 13 szerotípussal szemben hasonló volt a csecsemőknek adott három részoltásból álló alapimmunizálás által kiváltottakhoz.

Az antitestek jelenlétét és az immunmemóriát egy egészséges gyermekek bevonásával végzett vizsgálatban értékelték, ahol a gyermekek egyetlen Prevenar 13 oltást kaptak legalább 2 évvel az után, hogy megkapták a Prevenar 4 részoltását, a Prevenar 3 részoltását, majd ezt követően 12 hónapos korban egy Prevenar 13 részoltást, vagy a Prevenar 13 4 részoltását.

Körülbelül 3,4 éves korban adott egyetlen Prevenar 13 oltás (függetlenül a korábbi Prevenar vagy Prevenar 13 immunizálástól) jelentős antitestválaszt eredményezett mind a 7 közös szerotípusra, mind pedig a Prevenar 13 további 6 szerotípusára.

A 7-valens Prevenar 2000-ben történt forgalomba hozatala óta a pneumococcus megfigyelés (surveillance) adatok nem igazolták, hogy a csecsemőkorban a Prevenar által kiváltott immunitás csökkent volna.

### Koraszülött csecsemők

Körülbelül 100 koraszülött csecsemőnél (31. átlagos becsült gesztációs hét, tartomány 26–36. hét) vizsgálták a 2, 3, 4 és 12 hónapos korban adott Prevenar 13 biztonságosságát és immunogenitását, és hasonlították össze körülbelül 100, időre született csecsemőnél (39. átlagos becsült gesztációs hét, tartomány 37–42. hét) tapasztalattal.

A koraszülött és az időre született csecsemők immunválaszát úgy hasonlították össze, hogy megvizsgálták a  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  értékű pneumococcus poliszacharid IgG-kötő antitest-koncentrációt elérő alanyok arányát 1 hónappal a csecsemőkorai oltási sorozat befejezése után. A Prevenar 13 és a Prevenar immunogenitási összehasonlításakor a WHO irányelvei szerinti megközelítést alkalmazták.

A koraszülött csoportban a csecsemők több, mint 85%-ánál alakult ki  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  pneumococcus poliszacharid IgG-kötő antitest-koncentráció 1 hónappal a csecsemőkorai oltási sorozat befejezése után, mindegyik szerotípus esetén, kivéve az 5-ös (71,7%), a 6A (82,7%) és a 6B (72,7%) szerotípust. Ezen három szerotípus esetében a koraszülött csecsemők között az immunválaszt adók aránya jelentősen alacsonyabb volt, mint az időre született csecsemők között. A kisgyermekkorai részoltás után körülbelül 1 hónappal mindegyik csoportban  $> 97\%$  volt azoknak az alanyoknak aránya, akiknél kialakult ugyanez az antitest-koncentrációs határérték, kivéve a 3-as szerotípus elleni antitesteket (71% a koraszülötteknél és 79% az időre születetteknél). Nem ismert, hogy koraszülött csecsemőknél minden szerotípusra kialakul-e immunmemória. Általánosságban véve a szerotípusokra specifikus IgG geometriai átlagkoncentrációk (GMC) alacsonyabbak voltak a koraszülött csecsemőknél, mint az időre született csecsemőknél.

A csecsemőkori oltási sorozatot követően az OPA GMT-értékek hasonlóak voltak a koraszülött csecsemőknél és az időre született csecsemőknél, kivéve az 5-ös szerotípus esetében, ami alacsonyabb volt a koraszülött csecsemőknél. Az OPA GMT-értékek a koraszülött csecsemőknél a csecsemőkori oltási sorozatban mérthez viszonyítva a kisgyermekkori oltást követően hasonlóak vagy alacsonyabbak voltak 4 szerotípus esetében (4, 14, 18C és 19F), és statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a 13 szerotípus közül 6-nál (1, 3, 5, 7F, 9V, és 19A), az időre született csecsemőknél a 13 szerotípus közül 10-hez képest (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, és 23F).

#### Gyermekek (12-59 hónapos), akik a teljes Prevenar (7-valens) immunizációs sorozatot megkapták

Azoknak a Prevenar-ral (7-valens) teljesen immunizáltak tekinthető (2 vagy 3 részoltásból álló alapimmunizálás, továbbá egy emlékeztető oltás) (12-59 hónapos korú) gyermekeknek az aránya, akik egyetlen Prevenar 13 oltást követően  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  IgG-szintet és  $\geq 1:8$  OPA-titert értek el, legalább 90% volt. Ugyanakkor a 6 további szerotípusból 3 (1, 5 és 6A szerotípus) alacsonyabb IgG geometriai átlag-koncentrációt és OPA geometriai átlag-titert mutatott, mint azok a gyerekek, akik korábban legalább egy Prevenar 13 oltást kaptak. Az alacsonyabb geometriai átlag-koncentráció és geometriai átlag-titer klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

#### Korábban nem oltott (12-23 hónapos) gyermekek

Korábban Prevenar-ral (7-valens) nem oltott (12-23 hónapos) gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatok azt bizonyították, hogy 2 részoltás volt szükséges ahhoz, hogy a 6B és 23F szerotípusok esetében a 3 részoltásból álló csecsemőimmunizációs sorozat által kiváltotthoz hasonló IgG szérumkoncentrációkat érjenek el.

#### 5-17 éves gyermekek és serdülők

Egy nyílt vizsgálatban, 592 egészséges gyermeknél és serdülőnél, köztük asztmában szenvedőknél is (17,4%), akik fogékonyak lehetnek pneumococcus fertőzésre, a Prevenar 13 immunválaszt váltott ki mind a 13 szerotípusra. A korábban legalább egy Prevenar oltást kapott 5-10 éves gyermekeknek, és a korábban pneumococcus vakcinával nem oltott 10-17 éves gyermekeknek és serdülőknek egyetlen Prevenar 13 oltást adtak.

Mind az 5-10 éves gyermekekénél, mind a 10-17 éves gyermekekénél és serdülőknél a Prevenar 13-ra adott immunválasz *non-inferior* volt a Prevenar-ral közös 7 szerotípus, valamint a Prevenar 13-ban lévő további 6 szerotípus tekintetében, összehasonlítva azzal az immunválasszal, melyet a 2, 4, 6 és 12-15 hónapos korban oltott csecsemőknek adott negyedik oltás után szérum IgG-vel mértek.

A 10-17 éves gyermekek és serdülők OPA geometriai átlagtiterei 1 hónappal az oltást követően *non-inferiorak* voltak az 5-10 éves korcsoport OPA geometriai átlagtitereihez képest a 13 szerotípus közül 12 esetében (kivéve a 3-as szerotípust).

#### Subcutan alkalmazást követő immunválasz

A Prevenar 13 subcutan alkalmazását egy nem összehasonlító vizsgálatban, 185 egészséges japán csecsemő és gyermek részvételével értékelték, akik 4 részoltást kaptak 2, 4, 6 és 12-15 hónapos életkorban. A vizsgálat azt mutatta, hogy a biztonságosság és az immunogenitás általában hasonló volt az intramuscularis alkalmazást értékelő vizsgálatokban megfigyelthez.

#### A Prevenar 13 hatékonysága

##### *Invazív pneumococcus betegség*

A Public Health England által publikált adatok azt mutatták, hogy négy évvel azt követően, hogy bevezették a Prevenar-t két részoltásból álló, csecsemőkorban történő alapimmunizálás, és a második életévben adott emlékeztető részoltás formájában, 94%-os átoltottság mellett a 7 vakcina-szerotípus által okozott megbetegedésekben 98%-os (95%-os CI 95; 99) csökkenés történt Angliában és

Walesben. Később, a Prevenar 13 vakcinára való áttérés után négy évvel a Prevenar-ban lévő 7 szerotípus által okozott IPD incidenciájának további 76–91%-os csökkenését észlelték; a 76%-os csökkenést a 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében, míg a 91%-os csökkenést az 5–14 éves gyermekek körében figyelték meg. A Prevenar 13 vakcinában lévő 5 további szerotípusra vonatkozó csökkenést a 2. táblázat mutatja be, életkoronként (5-ös szerotípus által okozott IPD-t egyetlen esetben sem észleltek). A csökkenés mértéke 68% (a 3-as szerotípus esetében) és 100% (a 6A szerotípus esetében) között volt az 5 évesnél fiatalabb gyermekek körében. Az incidencia statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg a Prevenar 13 vakcinával nem oltott, idősebb korcsoportokban is (közvetett hatás).

<b>2. táblázat: Az IPD esetek száma és az incidencia csökkenése szerotípusonként a 2013/14-es szezonban, a 2008/09-2009/10 (2008/10) időszakkal összehasonlítva, életkori bontásban, Angliában és Walesben</b>									
	<b>5 évesnél fiatalabbak</b>			<b>5–64 évesek</b>			<b>65 évesek és idősebbek</b>		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)
<b>A Prevenar 13 által lefedett további szerotípusok</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<sup>§</sup> Korrigálva a szerotipizált minták arányára, hiányzó életkorra, nevezőre összehasonlítva a 2009/10-es időszakkal, valamint az invazív pneumococcus betegség teljes számának trendjére 2009/10-ig (ezt követően nem történt trendkorrekció). * A 95%-os CI a Poisson-intervallumról származtatva, 2,1-es túldiszperzió alapján, a 2000-06-os, Prevenar előtti összes IPD adatait tekintve. ** p<0,005, hogy fedje a 6A esetét, ahol p=0,002									

### *Otitis media (OM)*

Egy publikált, Izraelben elvégzett vizsgálatban a 2 részletből álló alapimmunizálás és a második életévben emlékeztető részlet formájában adott Prevenar 13 vakcina OM-re gyakorolt hatását egy populáción alapuló aktív megfigyelőrendszerben dokumentálták, ahol a középfülből tympanocentesissel nyert folyadékot tenyésztették ki OM-ben szenvedő 2 évesnél fiatalabb izraeli gyermekek esetében.

A Prevenar, majd később a Prevenar 13 bevezetése nyomán az incidencia 1000 gyermekből 2,1-ről 0,1 esetre csökkent (95%) a Prevenar-szerotípusok plusz a 6A szerotípus, és 1000 gyermekből 0,9-ről 0,1 esetre csökkent (89%) a Prevenar 13-ban található további 1-es, 3-as, 5-ös, 7F és 19A szerotípusok esetében. Az évi összes OM eredetű esemény előfordulási gyakorisága 1000 gyermekre vonatkoztatva 9,6-ről 2,1 esetre (78%) mérséklődött 2004. júliusa (a Prevenar bevezetést megelőző időszak) és 2013. júniusa (a Prevenar 13 bevezetését követően) között.

### *Pneumonia*

Egy Franciaországban végzett, multicentrikus, megfigyeléses vizsgálatban összehasonlították a Prevenar-ról Prevenar 13-ra való váltás előtti és utáni időszakot, és a sürgősségi betegellátó osztályokon az 1 hónap és 15 év közötti életkorú gyermekek körében a közösségben szerzett pneumonia (CAP) össz-esetszámában 16%-os (2060-ról 1725 esetre) csökkenést észleltek.

A csökkenés mértéke 53% (167-ről 79 esetre) ( $p < 0,001$ ) volt a mellhártya folyadékkal járó CAP esetekben, és 63% (64-ről 24 esetre) ( $p < 0,001$ ) volt a mikrobiológiailag igazolt pneumococcus CAP esetekben. A Prevenar 13 bevezetését követő második évben a Prevenar 13-ban lévő 6 további vakcina-szerotípus által okozott CAP esetek teljes száma 27-ről 7 izolátumra (74%) csökkent.

A csökkenés az összes tüdőgyulladás okozta megbetegedésekben a legkifejezettebb a fiatalabb beoltott korosztályokban volt, <2 éves korosztály esetén 31,8%-os (757-ről 516 esetre) csökkenés, illetve 2-5 év korosztály esetén 16,6%-os (833-ről 695 esetre) csökkenés volt.

Az előfordulási gyakoriság idősebb, túlnyomórészt nem-oltott gyermekek (> 5 év) esetében nem változott a vizsgálat időtartama alatt.

Egy folyamatban lévő megfigyelőrendszerben (2004-től 2013-ig) dokumentálták a Prevenar, majd később a Prevenar 13 hatását az 5 évesnél fiatalabb gyermekek CAP megbetegedéseire Dél-Izraelben, a gyermekek második életévében két részoltásból álló alapimmunizálás plusz emlékeztető részoltás adagolási séma mellett, és azt észlelték, hogy miután bevezették a Prevenar 13-at, az alveolaris CAP-t tekintve 68%-kal (95%-os CI 73; 61) csökkent az ambuláns betegvizitek száma, és 32%-kal (95%-os CI 39; 22) csökkent a hospitalizációk száma, a Prevenar bevezetése előtti időszakhoz viszonyítva.

### A nasopharyngealis hordozásra gyakorolt hatás

Franciaországban, akut otitis mediában szenvedő gyermekekkel végzett surveillance vizsgálatban értékelték a pneumococcus szerotípusok nasopharyngealis (NP) hordozását a Prevenar (7-valens), majd a Prevenar 13 bevezetését követően. A Prevenar-ral összehasonlítva a Prevenar 13 jelentősen csökkentette a további 6 szerotípus (valamint a 6C szerotípus) NP hordozását együttesen, és a 6C, 7F, 19A szerotípusok hordozását egyenként. A 3-as szerotípus hordozásában is megfigyelhető volt csökkenés (2,5% vs. 1,1%;  $p = 0,1$ ). Az 1 és 5 szerotípusok esetében nem figyeltek meg hordozást.

A pneumococcus konjugált vakcina nasopharyngealis hordozásra gyakorolt hatását egy kettős-vak, randomizált vizsgálatban tanulmányozták Izraelben, melyben a csecsemők 2, 4, 6 és 12 hónapos korban vagy Prevenar 13-at, vagy Prevenar-t (7-valens) kaptak. A Prevenar-ral összehasonlítva a Prevenar 13 jelentősen csökkentette a további 6 szerotípus (valamint a 6C szerotípus) újonnan azonosított NP hordozás kialakulását együttesen, és az 1, 6A, 6C, 7F, 19A szerotípusok esetén egyenként. Nem figyeltek meg csökkenést a 3-as szerotípus esetében, és a kolonizáció túlságosan ritka volt az 5-ös szerotípus esetében a hatás értékeléséhez. A további 7 közös szerotípus közül 6-nál hasonló NP-hordozás kialakulási arányokat figyeltek meg mindkét vakcina csoportban. A 19F szerotípus esetében jelentős csökkenést figyeltek meg.

Ebben a vizsgálatban a többféle antibiotikumra sem érzékeny 19A, 19F és 6A *S. pneumoniae* szerotípusok csökkenését dokumentálták. A csökkenés mértéke szerotípustól és antibiotikumtól függően 34% és 62% között volt.

### A Prevenar (7-valens) protektív hatásossága csecsemőknél és gyermekeknél

A 7-valens Prevenar hatásossága két fő kutatás – az észak-kaliforniai Kaiser Permanente (NCKP) vizsgálat és a finn otitis media (FinOM) vizsgálat – során került kiértékelésre. Mindkettő randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos vizsgálat volt, melyek során a csecsemők 2, 4, 6 és 12-15 hónapos korban beadott, négy részletből álló sorozatban randomizált módon kapták meg a Prevenar-t és a kontroll vakcinát (NCKP, meningococcus C szerotípus CRM-konjugált [MnCC] vakcina; FinOM, hepatitis B vakcina). Ezen vizsgálatok hatásossági eredményei (pneumococcus által okozott invazív megbetegedés, pneumonia és akut otitis media esetén) az alábbi táblázatban (3. táblázat) kerülnek bemutatásra.

<b>3. táblázat: A 7-valens Prevenar hatásosságának összegzése<sup>1</sup></b>			
<b>Teszt</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Vakcina-szerotípusú IPD <sup>3</sup>	30 258	97%	85; 100
NCKP: Pneumonia klinikai képe, kóros mellkasröntgen eredménnyel	23 746	35%	4; 56
NCKP: Akut Otitis Media (AOM) <sup>4</sup>	23 746		
Összes epizód		7%	4; 10
Recurrans AOM (3 epizód 6 hónapon belül, vagy 4 epizód 1 éven belül)		9%	3; 15
Recurrans AOM (5 epizód 6 hónapon belül, vagy 6 epizód 1 éven belül)		23%	7; 36
Tympanostomiás tubus behelyezés		20%	2; 35
FinOM: AOM	1662		
Összes epizód		6%	-4; 16
Minden pneumococcus okozta AOM		34%	21; 45
Vakcina-szerotípusú AOM		57%	44; 67
<sup>1</sup> Protokoll szerint			
<sup>2</sup> Vakcina hatékonyság			
<sup>3</sup> 1995. októbertől 1999. április 20-ig			
<sup>4</sup> 1995. októbertől 1998. április 30-ig			

### A Prevenar (7-valens) hatásossága

A 7-valens Prevenar pneumococcus által okozott megbetegedésekkel szembeni hatásosságát (direkt és indirekt hatásokat egyaránt) mind a két, mind a három részletből álló csecsemőkorai alapimmunizálást alkalmazó oltási sorozat során kiértékelték (4. táblázat), minden esetben emlékeztető oltással együtt. A Prevenar széleskörű elterjedését követően az IPD előfordulási gyakorisága folyamatosan és jelentősen csökkent.

A Nagy-Britanniában végzett ellenőrző vizsgálat eredményei szerint, a 6B és a 23F szerotípusokra vonatkozó becsült szerotípus-specifikus hatásosság 1 éves kor alatt beadott két oltás esetében, 66% (-29; 91%) és 100% (25; 100%) volt.

<b>4. táblázat: A 7-valens Prevenar pneumococcus által okozott invazív megbetegedéssel szembeni hatásosságának összegzése</b>			
<b>Ország (a bevezetés éve)</b>	<b>Javasolt oltási rend</b>	<b>A megbetegedések csökkenése, %</b>	<b>95% CI</b>
Nagy-Britannia (Anglia és Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 hónap	<u>Vakcina szerotípusokra:</u> 1 éves kor alatt beadott 2 oltás esetében: 85%	49; 95%
USA (2000)	2, 4, 6, +12-15 hónap		
Gyermekek < 5 <sup>2</sup>		Vakcina szerotípusokra: 98% Minden szerotípusra: 77%	97; 99% 73; 79%
Személyek ≥6 <sup>3</sup>		Vakcina szerotípusokra: 76% Minden szerotípusra: 38%	NA NA

<b>4. táblázat: A 7-valens Prevenar pneumococcus által okozott invazív megbetegedéssel szembeni hatásosságának összegzése</b>			
<b>Ország (a bevezetés éve)</b>	<b>Javasolt oltási rend</b>	<b>A megbetegedések csökkenése, %</b>	<b>95% CI</b>
Kanada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 hónap	Minden szerotípusra: 73% <u>Vakcina szerotípusokra:</u> 2 oltásos csecsemőkori sorozat: 99% Befejezett oltási rend: 100%	NA 92; 100% 82; 100%
<sup>1</sup> 2 év alatti gyermekek. Kalkulált vakcina-hatásosság, 2008. június (Broom-eljárás). <sup>2</sup> 2005-ös adat. <sup>3</sup> 2004-es adat. <sup>4</sup> 5 év alatti gyermekek. 2005. januártól 2007. decemberig. A 2+1-es rutin oltási rend teljes hatásossági adatai jelenleg még nem állnak rendelkezésre.			

#### *Akut otitis media*

A Prevenar hatásosságát, a nemzeti immuniációs programokba (3+1-es oltási séma) való bevezetését követően, akut otitis media és pneumonia ellen is megfigyelték. Egy nagy, egyesült államokbeli biztosítói adatbázis retrospektív értékelése szerint az AOM miatti orvosi vizsgálatok száma 42,7%-kal (95% CI; 42,4-43,1%), az AOM miatt felírt receptek száma pedig 41,9%-kal csökkent a 2 évesnél fiatalabb gyermekek körében, összehasonlítva a vakcina engedélyezése előtti kiindulási szinttel (2004 vs. 1997-99). Egy hasonló vizsgálatban a bármilyen okból kialakult pneumonia miatti kórházi felvételek, illetve ambuláns vizsgálatok száma 52,4%-kal, illetve 41,1%-kal csökkent. A speciálisan pneumococcus által okozott pneumoniaként azonosított esetekben a kórházi felvételek és az ambuláns ellátások számának csökkenése 57,6%, illetve 46,9% volt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, az engedélyezés előtti kiindulási szinthez képest (2004 vs. 1997-99). Bár a közvetlen ok-okozati összefüggés nem állapítható meg az ilyen típusú megfigyelési analízisek alapján, ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a Prevenar jelentős szerepet játszik a mucosális megbetegedések (AOM, pneumonia) előfordulásának csökkentésében a célpopulációban.

#### Hatásossági vizsgálat 65 éves és idősebb felnőtt betegek körében

A vakcinatípusú (VT) pneumococcus CAP és IPD elleni hatásosságot egy nagyméretű, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték Hollandiában (a vizsgálat angol címe: Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA). A vizsgálatban 84 496, 65 éves vagy idősebb alany kapott egyetlen Prevenar 13 vagy placebo vakcinát, 1:1 arányú randomizálás mellett.

A CAPiTA vizsgálatba olyan 65 éves vagy idősebb önkénteseket vontak be, akiknek demográfiai és egészségi állapotukra vonatkozó jellemzői eltérőek lehetnek azokétól, akiknek vakcinációra van szükségük.

Ennek a populációnak kb. 2%-a (n=1814 alany) esetében azonosítottak hospitalizációra szoruló, mellkasröntgennel igazolt pneumonia első epizódját, amiből 329 esetben igazoltak pneumococcus CAP betegséget, és 182 eset bizonyult VT pneumococcus CAP betegségnek a protokoll szerinti és a módosított, kezelni tervezett (mITT) populációkban.

A protokoll szerinti populációban (5. táblázat) az elsődleges végpontnál és a másodlagos végpontoknál mutatták ki a hatásosságot.



<b>5. táblázat: Vakcina hatásosság (VE) az elsődleges végpontnál és a másodlagos végpontoknál a CApiTA vizsgálat esetében (protokoll szerinti populáció)</b>					
Hatásossági végpont	Esetek			VE (%) (95,2% CI)	p-érték
	Összesen	Prevenar 13 csoport	Placebo csoport		
<i>Elsődleges végpont</i>					
<b>Az igazolt, vakcinatípusú pneumococcus CAP első epizódja</b>	139	49	90	45,56 (21,82–62,49)	0,0006
<i>Másodlagos végpontok</i>					
<b>Az igazolt NB/NI<sup>1</sup> vakcinatípusú pneumococcus CAP első epizódja</b>	93	33	60	45,00 (14,21–65,31)	0,0067
<b>A VT-IPD<sup>2</sup> első epizódja</b>	35	7	28	75,00 (41,06–90,87)	0,0005
<sup>1</sup> NB/NI – nem bacteriaemiás / nem invazív					
<sup>2</sup> VT-IPD – vakcinatípusú invazív pneumococcus betegség					

A VT pneumococcus CAP, NB/NI VT pneumococcus CAP és VT-IPD első epizódja elleni protektív hatásosság időtartama eltartott a 4 éves vizsgálat végéig.

A vizsgálatot nem arra tervezték, hogy alcsoportokbeli hatásosságot mutassanak ki, és a 85 éves vagy idősebb alanyok száma nem volt elegendő ahhoz, hogy ebben a korcsoportban is kimutatható legyen a hatásosság.

*Post-hoc* elemzéssel becsülték meg a klinikai CAP leküzdésével kapcsolatos alábbi közegészségügyi kimeneteleket (a CApiTA vizsgálatban szereplő meghatározások, valamint a klinikai leletek alapján attól függetlenül, hogy infiltrátumot azonosítottak a tüdőben vagy a betegség etiológiáját igazolták): a vakcina hatásossága (VE), az előfordulási arány csökkenése (IRR – incidence rate reduction) és a beoltandó személyek száma (NNV – number needed to vaccinate) (6. táblázat).

Az IRR, amit oltás útján megelőzhető előfordulási aránynak is nevezünk, azt mutatja, hogy a betegség hány esete előzhető meg oltás útján 100 000 személyév megfigyelésre vonatkoztatva.

A 6. táblázatban NNV az a mérőszám, amely megmutatja, hány személyt szükséges beoltani annak érdekében, hogy megelőzzük egy klinikai CAP eset előfordulását.

6. táblázat: A vakcina hatásossága (VE) a klinikai CAP esetében*							
	Epizódok		Vakcina hatásosság <sup>1</sup> % (95% CI) (egyoldalas p-érték)	Incidencia 100 000 személyév megfigyelésre (személyév – PYO)		Az előfordulási arány csökkenése <sup>2</sup> (95% CI)	A beoltandó személyek száma <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Az összes epizód elemzése	1375	1495	8,1 (-0,6–16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3–149,6)	277
Az első epizódok elemzése	1126	1214	7,3 (-0,4–14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7–108,7)	378

\* Olyan betegeket vettünk figyelembe, akiknél a következő tünetekből legalább kettőt észleltünk: köhögés; gennyes köpet, 38 °C-nál magasabb vagy 36,1 °C-nál alacsonyabb testhőmérséklet; (auszkultációval diagnosztizált) tüdőgyulladás; leukocitózis; a felső határértéknél háromszor magasabb C-reaktív protein érték; hipoxémia abban az esetben, ha a beteg a szoba levegőjét lélegezte be 60 Hg mm-nél alacsonyabb parciális oxigénnyomás mellett.

<sup>1</sup> A VE meghatározására véletlen hatásokkal is számoló Poisson-regressziós modellt alkalmaztunk.

<sup>2</sup> 100 000 személyév megfigyelésre. Az IRR-t úgy határozzuk meg, hogy a betegségnek a placebo csoportban észlelt incidenciájából kivonjuk a beoltott csoportban észlelt incidenciáját. Matematikai értelemben ez a szám:  $VE \times$  a betegségnek a placebo csoportban észlelt incidenciája.

<sup>3</sup> A védelem 5 éves időtartamával számolva. Az NNV nem arányszám, hanem azt mutatja meg, hogy bizonyos számú személy beoltásával a betegség hány esetét előzzük meg. Az NNV magában foglalja a vizsgálat vagy a védelem időtartamát is, és az IRR és hatásosság (vagy a vizsgálat) időtartama szorzatának a fordított értékével egyenlő ( $=1/IRR \times$  időtartam).

### Immunogenitási vizsgálatok 18 éves és idősebb felnőtteknél, valamint időseknél

Felnőtteknél a védelmet kialakító szerotípus-specifikus pneumococcus poliszacharid IgG-kötő antitest-koncentráció antitest küszöbét nem határozták meg. Az összes pivotális klinikai vizsgálatban pótvégpontként egy szerotípus-specifikus opsonophagocytosis assay-t (OPA) alkalmaztak az invazív pneumococcus betegség és pneumonia elleni potenciális hatásosság felmérésére. Kiszámították az egy hónappal az egyes vakcinációk után mért OPA geometriai átlag-titert (GMT). Az OPA-titeret annak a legmagasabb szérumszámhoz viszonyított reciprokával fejezték ki, ami legalább 50%-kal csökkenti a pneumococcusok túlélését.

A Prevenar 13-mal végzett pivotális vizsgálatokat úgy tervezték, hogy kimutassák, hogy a 13 szerotípus esetén a funkcionális OPA antitest-válaszok egy hónappal a vakcina beadása után nem rosszabbak (non-inferior), és hogy néhány szerotípus esetén jobbak, mint az engedélyezett 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával közös 12 szerotípus [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] esetén. A csak a Prevenar 13-ban megtalálható 6A szerotípusra adott válaszreakciót a specifikus OPA-titernek az immunizáció előtti szinthez viszonyított 4-szeres emelkedésének kimutatásával értékelték.

A Prevenar 13 immunogenitásának értékelésére öt klinikai vizsgálatot végeztek Európában és az Egyesült Államokban 18-95 éves kor között különböző korcsoportokban. A Prevenar 13-mal végzett klinikai vizsgálatok jelenleg az olyan 18 éves és idősebb, köztük a 65 éves és idősebb felnőttekre vonatkozóan szolgáltatnak immunogenitási adatokat, akik a beválogatás előtt 5 évvel egy vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak. Minden vizsgálatba egészséges felnőtteket és olyan, egészséges immunrendszerű felnőtteket válogattak be, akiknek olyan, stabil állapotú alapbetegségük volt, ami a vizsgálati alanyokat ismerten pneumococcus fertőzésre prediszponálja (azaz a krónikus cardiovascularis megbetegedés, a krónikus tüdőbetegségek, köztük az asthma, a vesebetegségek és a diabetes mellitus, a krónikus májbetegség, beleértve az alkoholos

májbetegséget is), valamint olyan felnőtteket, akiknél olyan kockázati tényezők álltak fenn, mint a dohányzás és az alkoholizmus.

A Prevenar 13 immunogenitását és biztonságosságát 18 éves és idősebb felnőtteknél igazolták, köztük olyanoknál is, akiket korábban pneumococcus poliszacharid vakcinával oltottak.

*A 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával korábban nem oltott felnőttek*

Egy 60-64 éves felnőttekkel végzett direkt összehasonlító vizsgálatban a vizsgálati alanyok vagy a Prevenar 13-ból vagy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinából kaptak egyetlen adagot. Ugyanabban a vizsgálatban a felnőttek egy másik, 50-59 éves csoportja és egy másik, 18-49 éves csoportja egyetlen adag Prevenar 13-at kapott.

Az 7. táblázat a Prevenar 13-ból vagy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinából egyetlen adagot kapott 60-64 éves, illetve a Prevenar 13-ból egyetlen adagot kapott 50-59 éves alanyok OPA geometriai átlag-titereit hasonlítja össze, 1 hónappal a beadás után.

7. táblázat: Az OPA geometriai átlag-tírek (GMT) a 60-64 éves, Prevenar 13-at vagy 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát (PPSV23) kapott és az 50-59 éves, Prevenar 13-at kapott felnőtteknél <sup>a,b,c</sup>							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 a	
	50-59 évesek N = 350-384	60-64 évesek N = 359-404	60-64 évesek N = 367-402	50-59 évesek a 60-64 évesekhez viszonyítva		PPSV23-hoz viszonyítva, 60-64 évesek	
Szerotípus	GMT	GMT	GMT	GMR	(95%-os CI)	GMR	(95%-os CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>a</sup> A non-inferioritást úgy definiálták, hogy a geometriai átlagarány (GMR) 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határértéke nagyobb volt, mint 0,5.

<sup>b</sup> A statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb volt, mint 1.

<sup>c</sup> A 6A<sup>†</sup> szerotípus esetén, amely csak a Prevenar 13-ban van jelen, a statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb legyen, mint 2.

A két vakcinában közös 12 szerotípus esetén a 60-64 éves felnőtteknél a Prevenar 13 OPA geometriai átlag-tírek nem voltak rosszabbak (non-inferior), mint a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinára kapott OPA geometriai átlag-tírek. Kilenc szerotípus esetén az OPA-tírek bizonyítottan statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a Prevenar 13-at kapóknál.

Az 50-59 éves felnőtteknél a Prevenar 13-ban lévő mind a 13 szerotípusra kapott OPA geometriai átlag-tírek nem voltak rosszabbak (non-inferior), mint a Prevenar 13-ra adott válasz a 60-64 éves felnőtteknél. Kilenc szerotípus esetén az immunválasz összefüggést mutatott az életkorral, az 50-59 éves felnőttek csoportja statisztikailag szignifikánsan magasabb válaszokat mutatott, mint a 60-64 éves felnőttek csoportja.

Az összes olyan,  $\geq 50$  éves felnőttél, aki egyetlen adag Prevenar 13-at kapott, a 6A szerotípusra adott OPA-titerek lényegesen magasabbak voltak, mint az egyetlen adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kapott  $\geq 60$  éves felnőttél.

A Prevenar 13-mal történt vakcináció után egy évvel az OPA-titerek alacsonyabbak voltak az oltás után egy hónappal mértnél, ugyanakkor az összes szerotípus esetén magasabb maradt az OPA-titerek szintje, mint a kiindulási szint.

	OPA geometriai átlag-titerszintek a vizsgálat megkezdésekor	OPA geometriai átlag-titerszintek a Prevenar 13 adása után 1 évvel
50-59 éves, korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát nem kapott felnőttek	5 - 45	20 - 1234
60-64 éves, korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát nem kapott felnőttek	5 - 37	19 - 733

A 8. táblázat a Prevenar 13-ból egyetlen adagot kapott 18-49 éves alanyok OPA geometriai átlag-titereit mutatja, összehasonlítva a 60-64 éves alanyokéival, 1 hónappal a beadás után.

<b>8. táblázat: Az OPA geometriai átlag-titerek (GMT) a 18-49 éves és a 60-64 éves, Prevenar 13-at kapott felnőtteknél<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18-49 évesek N = 836-866</b>	<b>60-64 évesek N = 359-404</b>	<b>18-49 évesek a 60-64 évesekhez viszonyítva</b>	
<b>Szerotípus</b>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMR	(95% CI) <sup>c</sup>
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)

<sup>a</sup> A non-inferioritást úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határértéke nagyobb volt, mint 0,5.

<sup>b</sup> A statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb volt, mint 1.

<sup>c</sup> Az arányok konfidencia-intervallumai a mérések logaritmusai átlagos különbségének Student-féle t-eloszlása alapján számított konfidencia-intervallumok (CI) visszaalakításából vannak kiszámítva.

A 18-49 éves felnőtteknél a Prevenar 13-ban lévő mind a 13 szerotípusra kapott OPA geometriai átlag-titer nem volt rosszabb (non-inferior), mint a Prevenar 13-ra adott válasz a 60-64 éves felnőtteknél.

A Prevenar 13-mal történt vakcináció után egy évvel az OPA-titerek alacsonyabbak voltak az oltás után egy hónappal mértnél, ugyanakkor az összes szerotípus esetén magasabb maradt az OPA-titerek szintje, mint a kiindulási szint.

	OPA geometriai átlag-titerszintek a vizsgálat megkezdésekor	OPA geometriai átlag-titerszintek a Prevenar 13 adása után 1 évvel
18-49 éves, korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát nem kapott felnőttek	5 - 186	23 - 2948

*A 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával korábban oltott felnőttek*

A Prevenar 13-ra és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinára adott immunválaszt egy direkt összehasonlító vizsgálatban hasonlították össze olyan,  $\geq 70$  éves felnőtteknél, akik legalább 5 évvel a vizsgálati vakcina előtt egyetlen adag pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak.

A 9. táblázat 1 hónappal a beadás után hasonlítja össze az OPA geometriai átlag-titerekkel az olyan, pneumococcus poliszacharid vakcinát kapott  $\geq 70$  éves felnőtteknél, akik vagy a Prevenar 13-ból vagy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinából kaptak egyetlen adagot.

<b>9. táblázat - OPA geometriai átlag-titerek (GMT) az olyan, pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott <math>\geq 70</math> éves felnőtteknél, akik vagy Prevenar 13-at vagy 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát (PPSV23) kaptak<sup>a,b,c</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N = 400-426</b>	<b>PPSV23 N = 395-445</b>	<b>Prevenar OPA GMT a PPSV23-hoz viszonyítva</b>	
<b>Szerotípus</b>	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95%-os 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 <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

<sup>a</sup> A non-inferioritást úgy definiálták, hogy a geometriai átlagarány (GMR) 2-oldalú 95%-os CI-ának alsó határértéke nagyobb volt, mint 0,5.

<sup>a</sup> A statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalú 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb volt, mint 1.

<sup>c</sup> A 6A<sup>†</sup> szerotípus esetén, amely csak a Prevenar 13-ban van jelen, a statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalú 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb legyen, mint 2.

A klinikai vizsgálat előtt legalább 5 évvel korábban pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott felnőtteknél a 12, közös szerotípus esetén a Prevenar 13-ra adott OPA geometriai átlag-titerek nem voltak rosszabbak, mint a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinára adott válaszreakciók. Továbbá, ebben a vizsgálatban a 12, közös szerotípusból 10 esetén statisztikailag szignifikánsan magasabb OPA geometriai átlag-titerekkel igazoltak. A 6A szerotípusra adott immunválaszt statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt a Prevenar 13-mal, mint a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával történt vakcináció után.

A Prevenar 13-mal történt vakcináció után 1 évvel az olyan 70 éves és idősebb felnőtteknél, akik a vizsgálatba történő belépés előtt legalább 5 évvel 23-valens pneumococcus polyszacharid vakcinát kaptak, az OPA-titerek alacsonyabbak voltak az oltás után egy hónappal mértnél, ugyanakkor az összes szerotípus esetén magasabb maradt az OPA-titerek szintje, mint a kiindulási szint:

	OPA geometriai átlag-titerszintek a vizsgálat megkezdésekor	OPA geometriai átlag-titerszintek a Prevenar 13 adása után 1 évvel
A legalább 5 évvel korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kapott, ≥ 70 éves felnőttek	9 - 122	18 - 381

#### Immunválaszok speciális populációk esetében

Az alább felsorolt betegségekben szenvedő betegek körében magasabb a pneumococcus betegség kockázata. A Prevenar 13 által kiváltott antitestszintek klinikai jelentősége ezekben a speciális populációkban nem ismert.

#### *Sarlósejtes anaemia*

Egy nyílt, egykaros vizsgálatot végeztek Franciaországban, Olaszországban, Nagy-Britanniában, az Egyesült Államokban, Libanonban, Egyiptomban és Szaúd-Arábiában a Prevenar 13 két részoltásával, amelyeket 6 hónapos időközzel adtak be 158, olyan sarlósejtes anaemiában szenvedő, ≥6-<18 éves gyermeknek és serdülőnek, akiket korábban egy vagy több adag 23-valens pneumococcus polyszacharid vakcinával oltottak, legalább 6 hónappal a vizsgálatba való bevonás előtt. Az első vakcináció után a Prevenar 13 az oltás előtti szintekhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb antitestszinteket váltott ki mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mérve. A második oltás után mért immunválaszok hasonlóak voltak az első oltás után mérthez. A második adag után egy évvel mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mért antitestszintek magasabbak voltak, mint a Prevenar 13 első dózisa után, kivéve a 3-as és az 5-ös szerotípus elleni IgG GMC-k, amelyek számszerűleg hasonlóak voltak.

#### *A Prevenar-ra (7-valens) vonatkozó további immunogenitási adatok: sarlósejtes anaemiában szenvedő gyermekek*

A Prevenar immunogenitását egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban 49, sarlósejtes anaemiában szenvedő csecsemőnél vizsgálták. A gyermekeket Prevenar-ral oltották (3 részoltás egy-egy hónap kihagyással, 2 hónapos kortól), és ezek közül a gyermekek közül 46, 15-18 hónapos korban 23-valens pneumococcus polyszacharid vakcinát is kapott. Az alapimmunizálást követően a betegek 95,6%-ának az antitestszintje a Prevenar-ban található mind a hét szerotípus esetén legalább 0,35 µg/ml volt. A polyszacharid vakcinációt követően megfigyelhető volt a hét szerotípussal szembeni antitest-koncentráció jelentős növekedése, ami arra enged következtetni, hogy az immunmemória jól kialakult.

#### *HIV fertőzés*

#### *Pneumococcus vakcinával korábban nem oltott gyermekek és felnőttek*

Olyan HIV-fertőzött gyermekeknek és felnőtteknek, akiknél a CD4 ≥ 200 sejt/µl (átlagosan 717,0 sejt/µl) és a vírusterhelés < 50 000 kópia/ml (átlagosan 2090,0 kópia/µl) volt, nem áll fenn aktív, AIDS-szel kapcsolatos betegség, és nem kaptak korábban pneumococcus vakcinát, adtak 3 adag Prevenar 13-at. Az általános javaslatoknak megfelelően ezután egy 23-valens pneumococcus polyszacharid vakcinát kaptak. Az oltásokat 1 hónaponként adták. Az immunválaszt 259–270 értékelhető alanyánál vizsgálták kb. 1 hónappal minden egyes Prevenar 13 részoltás után. Az első

részoltás után a Prevenar 13 az oltás előtti szintekhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb antitestszinteket váltott ki mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mérve. A Prevenar 13 második és harmadik részoltása után mért immunválasz hasonló vagy magasabb volt, mint az első részoltás után mért.

#### *Korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott felnőttek*

HIV fertőzött, olyan  $\geq 18$  éves felnőttek, akik esetében a  $CD4 \geq 200$  sejt/ $\mu$ l (átlagosan 609,1 sejt/ $\mu$ l), a vírusterhelés  $< 50\,000$  kópia/ml (átlagosan 330,6 kópia/ml) volt, és nem áll fenn aktív, AIDS-szel kapcsolatos betegség, akik korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak legalább 6 hónappal a vizsgálatba való bevonás előtt, 3 Prevenar 13 részoltást kaptak: a vizsgálatba való bevonáskor, majd 6 hónappal és 12 hónappal az első Prevenar 13 oltást követően. Az immunválaszt 231–255 értékelhető alanyánál vizsgálták kb. 1 hónappal minden egyes Prevenar 13 részoltás után. Az első részoltás után a Prevenar 13 az oltás előtti szintekhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb antitestszinteket váltott ki mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mérve. A Prevenar 13 második és harmadik részoltása után mért immunválasz hasonló vagy magasabb volt, mint az első részoltás után mért. A vizsgálatban 162 beteg kapott egy előző adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát, 143 beteg két előző adag, 26 beteg pedig kettőnél több előző adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát. A korábban két vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott betegek hasonló immunválaszt mutattak, mint azok, akik csak egyetlen előző adagot kaptak.

#### *Hemopoetikus őssejt-transzplantáció*

A  $\geq 2$  éves korban allogén hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt, az alapbetegség teljes hematológiai remissziójában vagy lymphoma és myeloma esetén nagyon jó részleges remisszióban lévő gyermekek és felnőttek kaptak három adag Prevenar 13-at, legalább 1 hónapos időközökkel. Az első adagot a hemopoetikus őssejt-transzplantáció után 3–6 hónappal adták. Negyedik (emlékeztető) adag Prevenar 13-at adtak a harmadik dózis után 6 hónappal. Az általános javaslatoknak megfelelően a Prevenar 13 negyedik adagja után 1 hónappal egy adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát adtak. Az IgG GMC alapján mért immunválaszt 168–211 értékelhető alanyánál vizsgálták körülbelül 1 hónappal az oltás után. A Prevenar 13 magasabb antitestszinteket váltott ki a Prevenar 13 mindegyik adagja után. A Prevenar 13 negyedik adagja után az immunválasz szignifikánsan magasabb volt mindegyik szerotípus esetén, mint a harmadik adag után. A funkcionális antitestek titerét (OPA titer) nem vizsgálták ebben a vizsgálatban.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Nem alkalmazható.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt dózistoxicitási, lokális tolerancia, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

# **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

## **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Szukcinilsav  
Poliszorbát 80  
Injekcióhoz való víz

Az adjuvánsok tekintetében lásd a 2. pontot.

## **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

0,5 ml szuszpenziós injekció szürke, latexmentes klórbutil gumi dugóval, lepattintható alumínium védőlappal és lepattintható polipropilén kupakkal lezárt injekciós üvegben (I-es típusú üveg).

1, 5, 10, 25 vagy 50 darab csomagolásonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A tárolás során fehér üledék és tiszta felülúszó válhat láthatóvá. Ez nem jelenti a gyógyszer állagának romlását.

A vakcinát alaposan fel kell rázni, amíg homogén fehér szuszpenzióvá nem válik, és a beadás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell, hogy nem maradt-e benne feloldatlan részecske és/vagy nem változtak-e meg a fizikai jellemzői. Ne használja fel, ha a tartalma máshogy néz ki!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. december 9.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. szeptember 18.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Prevenar 13 szuszpenziós injekció többadagos tartályban.  
Pneumococcus poliszacharid konjugált vakcina (13-valens, adszorbeált).

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 0,5 ml-es adag tartalmaz:

Pneumococcus poliszacharid 1-es szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 3-as szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 4-es szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 5-ös szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 6A szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 6B szerotípus <sup>1</sup>	4,4 µg
Pneumococcus poliszacharid 7F szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 9V szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 14-es szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 18C szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 19A szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 19F szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcus poliszacharid 23F szerotípus <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup>CRM<sub>197</sub> hordozófehérjéhez konjugálva, alumínium-foszfáthoz adszorbeálva.

Körülbelül 32 µg CRM<sub>197</sub> hordozófehérjét és 0,125 mg alumíniumot tartalmaz adagonként (0,5 ml).

### Ismert hatású segédanyagok:

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Ez többadagos kiszerelés. Az injekciós tartályonkénti adagok számát lásd a 6.5 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Szuszpenziós injekció többadagos tartályban (4 adag).  
A vakcina homogén, fehér szuszpenzió.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Aktív immunizálásra *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív megbetegedés, pneumonia és akut otitis media megelőzésére csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél 6 hetes kortól 17 éves korig.

Aktív immunizálásra a *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív pneumococcus betegség és pneumonia megelőzésére  $\geq 18$  éves felnőtteknél, valamint időseknél.

A specifikus pneumococcus szerotípusok elleni védelemmel kapcsolatos információkat lásd a 4.4 és 5.1 pontban.

A Prevenar 13 alkalmazásáról a hivatalos ajánlások alapján kell dönteni, figyelembe véve az invazív betegség és a pneumonia kockázatát a különböző korcsoportokban, a fennálló komorbiditásokat

valamint a különböző földrajzi területeken a szerotípusok epidemiológiájának változatosságát.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Prevenar 13-mal történő immunizálás rendjének a hivatalos ajánlásokon kell alapulnia.

### Adagolás

#### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

Azoknál a csecsemőknél, akik az első dózist Prevenar 13-ból kapják, az oltási sorozatot javasolt Prevenar 13-mal befejezni.

#### 6 hetes-6 hónapos csecsemők

##### *Három részoltásból álló alapimmunizálás*

A javasolt oltási sorozat négy, egyenként 0,5 ml-es adagból áll. A csecsemőkori alapimmunizálás három adagból áll, melyek közül az első részoltást általában 2 hónapos korban adják. Az egyes részoltások között legalább 1 hónapos szünetet kell tartani. Az első részoltás már akár 6 hetes korban beadható. A negyedik (emlékeztető) részoltás 11-15 hónapos korban ajánlott.

##### *Két részoltásból álló alapimmunizálás*

Amennyiben a Prevenar 13 az általános csecsemőimmunizációs program részeként kerül beadásra, három, egyenként 0,5 ml-es részoltásból álló alternatív adagolási rend is választható. Az első részoltást kéthónapos kortól lehet beadni, ezt követően a második részoltás legalább 2 hónappal később adható. A harmadik (emlékeztető) oltás beadása 11-15 hónapos korban ajánlott (lásd 5.1 pont).

#### Koraszülöttek (< 37. gesztációs hét)

Koraszülöttek esetében a javasolt oltási sorozat négy, egyenként 0,5 ml-es adagból áll. A csecsemőkori alapimmunizálás három adagból áll, melyek közül az első részoltást 2 hónapos korban adják. Az egyes részoltások között legalább 1 hónapos szünetet kell tartani. Az első részoltás már akár 6 hetes korban beadható. A negyedik (emlékeztető) oltás 11-15 hónapos korban ajánlott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### Be nem oltott, 7 hónapos vagy annál idősebb csecsemők és gyermekek

##### *7-11 hónapos csecsemők*

Két, egyenként 0,5 ml-es részoltás, a részoltások között legalább 1 hónapos szünettel. Egy harmadik részoltás javasolt a második életévben.

##### *12-23 hónapos gyermekek*

Két, egyenként 0,5 ml-es részoltás, a részoltások között legalább 2 hónapos szünettel (lásd 5.1 pont).

##### *2-17 éves gyermekek és serdülők*

Egyetlen egyszeri 0,5 ml-es oltás.

#### A Prevenar 13 immunizációs rendje csecsemőknél és gyermekeknél, akiket korábban (7-valens) Prevenar-ral (*Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F szerotípusok) oltottak

A Prevenar 13 tartalmazza ugyanazt a 7 szerotípust, melyeket a Prevenar is, azonos hordozófehérjét (CRM<sub>197</sub>) használva.

Azoknál a csecsemőknél és gyerekeknél, akiknek az immunizációját Prevenar-ral kezdték, az oltási sorozat bármely pontján Prevenar 13-ra válhatnak.

*Fiatal (12-59 hónapos) gyermekek, akik a teljes Prevenar (7-valens) immunizációs sorozatot megkapták*

Azoknak a fiatal gyermekeknek, akiknek a Prevenar-ral (7-valens) történt immunizálása teljesnek tekinthető, egy 0,5 ml-es Prevenar 13 oltást kell kapniuk annak érdekében, hogy a további 6 szerotípussal szemben immunválaszt váltsanak ki. Ezt a Prevenar 13 oltást legalább 8 héttel az utolsó Prevenar (7-valens) oltást követően kell beadni (lásd 5.1 pont).

*5-17 éves gyermekek és serdülők*

Az 5-17 éves gyermekek egyetlen Prevenar 13 oltást kaphatnak, ha korábban egy vagy több Prevenar oltást kaptak. Ezt a Prevenar 13 oltást legalább 8 héttel az utolsó Prevenar (7-valens) oltást követően kell beadni (lásd 5.1 pont).

18 éves és annál idősebb felnőttek, valamint idősek

Egyetlen egyszeri adag.

Egy későbbi Prevenar 13 dózissal való újraoltás szükségességét nem állapították meg.

Ha a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina alkalmazását megfelelőnek tartják, akkor a korábbi pneumococcus vakcinációs státuszra való tekintet nélkül a Prevenar 13-at kell először beadni (lásd 4.5 és 5.1 pont).

Speciális populációk

Azok, akiket alapbetegségük (például sarlósejtes anaemia vagy HIV-fertőzés) invazív pneumococcus betegségekre hajlamosít, beleértve azokat is, akik korábban egy vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak, legalább egy adag Prevenar 13-at kaphatnak (lásd 5.1 pont).

A hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt személyek esetén a javasolt immunizálási sorozat négy adag, egyenként 0,5 ml Prevenar 13 adásából áll. Az alapimmunizálás három dózisból áll, az elsőt a hemopoetikus őssejt-transzplantáció után 3–6 hónappal kell adni, majd a többit legalább 1 hónapos időközzel. A negyedik (emlékeztető) adag a harmadik dózis után 6 hónappal javasolt (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A vakcinát intramuscularis injekció formájában kell beadni. A beadásra előnyben részesítendő területek csecsemőknél a comb anterolaterális része (musculus vastus lateralis) vagy gyermekeknél és felnőtteknél a felkaron a musculus deltoideus.

#### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy a diphtheria toxoiddal szembeni túlérzékenység.

Csakúgy, mint más vakcinák esetében, a Prevenar 13 alkalmazását is el kell halasztani akut, magas lázzal járó betegségek esetén. Ugyanakkor egy enyhébb infekció, mint például a megfázás, nem teszi szükségessé az oltás elhalasztását.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Prevenar 13-at tilos intravascularisan beadni.

Mint minden injektálható oltóanyag esetében, a vakcina beadását követő ritka anaphylaxiás reakció esetére megfelelő orvosi kezelésnek és felügyeletnek mindig rendelkezésre kell állnia.

Ez az oltóanyag nem adható intramuscularis injekcióban thrombocytopeniás vagy egyéb, az

intramuscularis injekció alkalmazását kontraindikáló véralvadási zavarban szenvedő egyéneknek, de adható subcutan, ha a lehetséges előny egyértelműen meghaladja a kockázatokat (lásd 5.1 pont).

A Prevenar 13 csak azokkal a *Streptococcus pneumoniae* szerotípusokkal szemben nyújt védelmet, melyeket a vakcina tartalmaz, nem nyújt azonban védelmet egyéb, invazív megbetegedést, pneumoniát vagy otitis mediát okozó mikroorganizmusokkal szemben. Ahogy más vakcina, úgy a Prevenar 13 sem védi meg az összes beoltott személyt a pneumococcus okozta betegséggel szemben. Az Ön országára vonatkozó legfrissebb epidemiológiai információkért keresse meg az illetékes nemzeti szervezetet.

Az akár immunosuppresszív kezelés alkalmazása, genetikai defektus, humán immundeficiencia vírus (HIV) okozta fertőzés vagy egyéb okok miatt károsodott immunválaszú egyéneknél az aktív immunizációra adott antitest-válasz csökkent lehet.

Korlátozott számú, sarlósejtes anaemiában és HIV-fertőzésben szenvedő, illetve hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt beteg esetében áll rendelkezésre adat a biztonságosságra és az immunogenitásra vonatkozóan (lásd 5.1 pont). Nem állnak rendelkezésre a Prevenar 13-ra vonatkozó biztonságossági és immunogenitási adatok a más okból legyengült immunrendszerű, specifikus csoportokban (pl. malignitás vagy nephrosis szindróma), és a vakcinációt egyénenként kell mérlegelni.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

#### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

A klinikai vizsgálatok során a Prevenar 13 a vakcinában lévő mind a 13 szerotípus ellen immunválaszt váltott ki. Az emlékeztető oltást követően a 3-as szerotípus által kiváltott immunválasz nem emelkedett a csecsemőoltási programban tapasztalt szint fölé. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége a 3-as szerotípus immunmemóriát kiváltó hatását tekintve nem ismert (lásd 5.1 pont).

Az 1-es, 3-as és 5-ös szerotípusokra funkcionális antitestekkel reagálók (OPA [opsonophagocytic assay]-titerek  $\geq 1:8$ ) aránya magas volt. Ugyanakkor az OPA geometriai átlagtiter alacsonyabb volt, mint a védőoltás bármely további szerotípusai esetében; a protektív hatásosságra vonatkozó megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert (lásd 5.1 pont).

Korlátozott számú adat azt bizonyította, hogy a 7-valens Prevenar (három részoltásból álló alapimmunizálás) elfogadható immunválaszt idéz elő sarlósejtes anaemiában szenvedő csecsemőknél, és a biztonságossági profil hasonló volt, mint amelyet a nem magas rizikójú csoportok esetében figyeltek meg (lásd 5.1 pont).

A 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek meg kell kapniuk az életkoruknak megfelelő Prevenar 13 oltási sorozatot (lásd 4.2 pont). A konjugált pneumococcus vakcina alkalmazása nem helyettesíti a 23-valens pneumococcus poliszacharid oltás használatát azoknál a 2 évesnél idősebb gyermekeknél, akik a *Streptococcus pneumoniae* által okozott invazív megbetegedések szempontjából nagy kockázatot jelentő betegségben szenvednek (pl. sarlósejtes anaemia, asplenia, HIV-fertőzés, krónikus betegségben vagy immunrendszeri károsodásban szenvedő betegek). Azoknak a rizikócsoportba tartozó, 24 hónaposnál idősebb gyermekeknek, akiket megelőzően már oltottak Prevenar 13-mal, akkor kell 23-valens pneumococcus poliszacharid oltást kapniuk, amikor ajánlott. A konjugált pneumococcus oltás (Prevenar 13) és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina között legalább 8 hétnek kell eltelnie. Nincs rendelkezésre álló adat arra vonatkozóan, hogy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina adása nem oltott gyermekekben vagy Prevenar 13-mal előzetesen oltott gyermekekben eredményezhet-e csökkent válaszreaktszót a Prevenar 13 további dózisaival szemben.

Az apnoe kialakulásának lehetséges kockázatát és a légzés 48-72 órán keresztül történő figyelésének szükségességét mérlegelni kell, ha az alapimmunizálást éretlen ( $\leq 28$ . gesztációs hétre született) koraszülött kapja, különösen, ha kórtörténetében a légzőrendszer éretlensége szerepel. Mivel a

vakcináció sok előnnyel jár a csecsemők ezen csoportjában, a vakcina beadásától nem szabad elzárkózni, illetve a beadást halogatni.

A vakcinában lévő szerotípusok esetén az otitis media elleni védelem várhatóan alacsonyabb lesz, mint az invazív megbetegedésekkel szembeni védelem. Mivel otitis mediát számos, az oltóanyagban lévő pneumococcus szerotípusoktól eltérő egyéb mikroorganizmus is okoz, ezért az összes otitis mediával szembeni védelem várhatóan alacsony lesz (lásd 5.1 pont).

Amennyiben a Prevenar 13-at Infanrix hexa-val (DTPa-HBV-IPV/Hib) egyidejűleg alkalmazzák, a lázas reakciók aránya hasonló ahhoz, mint amit az egyidejűleg alkalmazott Prevenar (7-valens) és Infanrix hexa esetében tapasztaltak (lásd 4.8 pont). A Prevenar 13 és az Infanrix hexa egyidejű beadásakor megnövekedett gyakorisággal érkeztek jelentések convulsiókról (lázval vagy a nélkül) és hypotoniás-hyporesponsív epizódokról (HHE) (lásd 4.8 pont).

A helyi terápiás ajánlásoknak megfelelő lázcsillapítás megkezdése ajánlott azoknál a gyerekeknél, akik görcsrohamokkal járó betegségben szenvednek, vagy akiknek a kórelőzményében lázgörcs szerepel, és minden olyan gyerek esetében, aki a Prevenar 13-at teljessejt-tartalmú pertussis oltással egyidejűleg kapja.

#### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

##### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

A Prevenar 13 egyidejűleg adható a következő vakcina antigénekkal, akár monovalens, akár kombinált védőoltások formájában: diphteria, tetanus, acellularis vagy teljes sejtes pertussis, b típusú *Haemophilus influenzae*, inaktivált poliomyelitis, hepatitis B (az Infanrix hexa-val kapcsolatos útmutatót lásd a 4.4 pontban), C szerocsoportú meningococcus, kanyaró, mumps, rubeola, bárányhimlő és rotavírus vakcina.

A Prevenar 13 ugyancsak egyidejűleg adható 12–23 hónapos korban a tetanusz toxoiddal konjugált A, C, W és Y szerocsoportú meningococcus poliszacharid vakcinával olyan gyermekeknek, akiket előzőleg már megfelelően alapimmunizáltak Prevenar 13-mal (a helyi ajánlások szerint).

A profilaktikusan alkalmazott lázcsillapító készítményeknek (ibuprofen és paracetamol) a Prevenar 13 által kiváltott immunválaszra kifejtett hatását értékelő, forgalomba hozatal követő klinikai vizsgálatból származó adatok arra utalnak, hogy a paracetamol egyidejű vagy a védőoltással azonos napon történő alkalmazása csökkentheti a csecsemőkori alapimmunizálást követően a Prevenar 13 által kiváltott immunválaszt. A 12 hónapos korban adott emlékeztető oltásra adott immunválasz nem volt érintett. Ezen megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert.

##### 6-17 éves gyermekek és serdülők

Jelenleg nem áll rendelkezésre adat egyéb vakcinákkal történő együttes alkalmazásra vonatkozóan.

##### 18-49 éves felnőttek

Egyéb vakcinákkal történő együttes alkalmazásra vonatkozóan nem áll rendelkezésre adat.

##### 50 éves és annál idősebb felnőttek

A Prevenar 13 beadható egyidejűleg a szezonális trivalens inaktivált influenza vakcinával (TIV).

Két, 50-59 éves, valamint 65 éves és idősebb felnőttekkel végzett vizsgálatban bizonyították, hogy a Prevenar 13 beadható egyidejűleg a trivalens inaktivált influenza vakcinával (TIV). A mindhárom TIV antigénre adott válasz hasonló volt akkor, amikor a TIV-et önmagában vagy a Prevenar 13-mal adták egyidejűleg.

Amikor a Prevenar 13-at TIV-val egyidejűleg adták, akkor a Prevenar 13-ra adott immunválasz gyengébb volt annál, mint amikor a Prevenar 13-at önmagában adták, ugyanakkor nem volt hosszú távú hatása a keringő antitestek szintjére.

Egy harmadik vizsgálatban, amelyet 50–93 éves felnőttekkel végeztek, bizonyították, hogy a Prevenar 13 egyidejűleg beadható a szezonális kvadrivalens inaktivált influenza vakcinával. A kvadrivalens influenza vakcina mind a négy törzsére adott immunválasz hasonlóan (non-inferior), amikor a Prevenar 13-at a kvadrivalens influenza vakcinával egyidejűleg adták, mint amikor a kvadrivalens influenza vakcinát önmagában adták.

A Prevenar 13-ra adott immunválasz hasonlóan (non-inferior), amikor a Prevenar 13-at a kvadrivalens influenza vakcinával egyidejűleg adták, mint amikor a Prevenar 13-at önmagában adták. A trivalens vakcinákkal való együttes alkalmazáskor azt tapasztalták, hogy egyes pneumococcus szerotípusokra adott immunválasz alacsonyabb volt, ha a két vakcinát együttesen alkalmazták.

Más oltóanyagokkal történő egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

A különböző, injekcióban adható vakcinákat mindig különböző oltási helyekre kell beadni.

A Prevenar 13 és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina egyidejű alkalmazását nem vizsgálták. A Prevenar 13-at 1 évvel a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcina után adva a klinikai vizsgálatokban az immunválasz az összes szerotípus esetén gyengébb volt ahhoz képest, mint amikor a Prevenar 13-at olyan alanyoknak adták, akiket korábban nem immunizáltak 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával. Ennek a klinikai jelentősége nem ismert.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A 13-valens pneumococcus konjugált vakcina terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Ezért terhesség alatt a Prevenar 13 alkalmazását kerülni kell.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a 13-valens pneumococcus konjugált vakcina kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

##### Termékenység

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Prevenar 13 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a 4.8 „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” című pontban leírt hatások némelyike átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A forgalomba hozatalt követő jelentések gyakoriságának elemzése azt valószínűsíti, hogy a Prevenar 13-at önmagában alkalmazó csoporttal összehasonlítva megnőtt a lázzal járó vagy láz nélküli convulsiók és a HHE kockázata abban a csoportban, ahol a Prevenar 13-at Infanrix hexa-val együtt alkalmazták.

Az ebben a pontban felsorolt, a klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően minden korcsoportban jelentett mellékhatások szervrendszeri kategóriánként csökkenő gyakoriság és súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $\leq 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### Csecsemők és gyermekek 6 hetes kortól 5 éves korig

A védőoltás biztonságosságát kontrollos klinikai vizsgálatokban értékelték, melyek során 14 267 védőoltást adtak be 4429 egészséges csecsemőnek, az első oltás esetében 6 hetes kortól, az emlékeztető oltásnál pedig 11-16 hónapos kortól. A Prevenar 13-at valamennyi csecsemőkön végzett vizsgálatban a szokásos gyermekkori védőoltásokkal egyidejűleg alkalmazták (lásd. 4.5 pont).

Háromszázötvennégy, korábban be nem oltott gyermek (7 hónaptól - 5 éves korig) esetében is vizsgálták a biztonságosságot.

A 6 hetes és 5 éves kor közötti gyermekeknél leggyakrabban jelentett mellékhatások az oltás helyén fellépő reakciók, láz, ingerlékenység, étvágycsökkenés, illetve aluszékonyság és/vagy álmatlanság voltak.

Egy klinikai vizsgálat során, melyben a csecsemőket 2, 3 és 4 hónapos korban oltották be, nagyobb arányban jelentettek  $\geq 38^\circ\text{C}$ -os lázat azok között a csecsemők között, akik a Prevenar-t (7-valens) Infanrix hexa-val egyidejűleg kapták (28,3% - 42,3%), mint azok között, akik az Infanrix hexa-t önmagában kapták (15,6% - 23,1%). A 12-15 hónapos korban adott emlékeztető oltást követően  $\geq 38^\circ\text{C}$ -os lázról számoltak be a Prevenar-t (7-valens) és az Infanrix hexa-t egyidőben kapó csecsemők 50,0%-ánál, összehasonlítva az Infanrix hexa-t önmagában kapóknál tapasztalt 33,6%-kal. Ezek a reakciók leginkább közepesen súlyosak ( $39^\circ\text{C}$ -os vagy alacsonyabb testhőmérséklet) és átmenetiek voltak.

A 12 hónaposnál idősebb gyermekek esetében az oltás helyén fellépő reakciók nagyobb arányát jelentették, mint a Prevenar 13-mal az alapimmunizálás során oltott csecsemőknél.

#### *Klinikai vizsgálatokban kimutatott mellékhatások*

A klinikai vizsgálatokban a Prevenar 13 biztonságossági profilja megegyezett a Prevenar-ével. A felsorolt gyakoriságok a Prevenar 13 klinikai vizsgálataiban során értékelt mellékhatásokon alapulnak.

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Ritka: Túlérzékenységi reakciók, beleértve arcoedemát, dyspnoét, bronchospasmust is

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: Convulsiók (beleértve a lázgörcsöt is)

Ritka: Hypotoniás-hyporesponsív epizód

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Étvágycsökkenés

Gyakori: Hányás, hasmenés

#### Bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: Bőrkiütés

Nem gyakori: Urticaria vagy urticariaszerű bőrkiütés



### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori:	Láz; ingerlékenység; bármely, az oltás helyén fellépő erythema, induratio/duzzanat vagy fájdalom/érzékenység; aluszékonyság; nyugtalan alvás
Gyakori:	Az oltás helyén fellépő 2,5 cm-7,0 cm-es erythema vagy induratio/duzzanat (idősebb gyermekek [2-5 éves] esetében az emlékeztető oltást követően) 39°C feletti láz; az oltás helyén fellépő beszűkült mozgáskészség (a fájdalom miatt); az oltás helyén fellépő 2,5 cm-7,0 cm-es erythema vagy induratio/duzzanat (csecsemők oltási sorozatát követően)
Nem gyakori:	Az oltás helyén fellépő 7,0 cm-nél nagyobb erythema, induratio/duzzanat; sírás

### *A Prevenar 13 forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatásai*

Bár a következő mellékhatásokat nem észlelték a csecsemőkkel és gyermekekkel végzett Prevenar 13 klinikai vizsgálatok során, ezeket a Prevenar 13 mellékhatásának tartják, mivel ezeket a forgalomba hozatalt követően jelentették. Ezek a gyakoriságok a Prevenar spontán bejelentési adatain alapulnak. Mivel ezek a reakciók spontán jelentésekből származtak, ezért előfordulási gyakoriságuk nem megállapítható, így nem ismert gyakoriságúként kerültek figyelembe vételre.

### Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:

Lymphadenopathia (az oltási hely közelében található nyirokcsomókban)

### Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók, beleértve a shockot, angiooedemat

### Bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Erythema multiforme

### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Az oltás helyén fellépő urticaria, az oltás helyén fellépő dermatitis, az oltás helyén jelentkező viszketés, pirosodás

### További információ speciális populációk esetében:

Apnoe kialakulása éretlen koraszülötteknél ( $\leq 28$ . gesztációs hét) (lásd 4.4 pont).

### 6-17 éves gyermekek és serdülők

A biztonságosságot 592 gyermeknél (294, korábban legalább egy Prevenar oltást kapott 5-10 éves gyermeknél, és 298, korábban pneumococcus vakcinát nem kapott, 10-17 éves gyermeknél) értékelték.

A 6-17 éves gyermekeknél és serdülőknél leggyakrabban jelentett mellékhatások az alábbiak voltak:

### Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Gyakori: Fejfájások

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Csökkent étvágy

Gyakori: Hányás, hasmenés

### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: Bőrkiütés, csalánkiütés vagy csalánkiütésszerű bőrkiütés

#### Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: Irritabilitás; bármely, az oltás helyén kialakuló erythema; induratio/duzzanat vagy fájdalom/érzékenység; somnolentia; rossz minőségű alvás; az oltás helyén kialakuló érzékenység (beleértve a mozgás korlátozottságát)

Gyakori: Pyrexia

A 6 hetes és 5 éves kor közötti csecsemőknél és gyermekeknél korábban megfigyelt egyéb mellékhatások vonatkozhatnak erre a korcsoportra is, de ebben a vizsgálatban, valószínűleg az alacsony elemszám miatt, ezeket nem figyelték meg.

#### *További információk speciális populációk esetében*

Sarlósejtes anaemiában vagy HIV-fertőzésben szenvedő, illetve hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt gyermekeknél és serdülőknél hasonló a mellékhatások gyakorisága, kivéve, hogy a fejfájás, a hányás, a hasmenés, a láz, a kimerültség, az arthralgia és a myalgia nagyon gyakori volt.

#### 18 éves és idősebb felnőttek, valamint idősek

A biztonságosságot 7 klinikai vizsgálatban értékelték, 91 593 olyan felnőttél, akiknek az életkora 18 - 101 év közé esett. A Prevenar 13-at 48 806 felnőttnek adták, 2616 (5,4%) életkora 50 - 64 év közé esett, és 45 291 (92,8%) életkora 65 év vagy annál magasabb volt. A 7 vizsgálat egyikében egy olyan, 18-49 éves felnőttekből álló csoport (n = 899) vett részt, akik kaptak Prevenar 13-at, és korábban nem kaptak 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát. A Prevenar 13-at kapók közül 1916 felnőtt volt a vizsgált vakcina beadása előtt legalább 3 évvel korábban oltva a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával, és 46 890 nem kapott 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát.

Az életkor növekedésével a mellékhatások gyakorisága csökkenő tendenciát mutatott. A 65 évesnél idősebb felnőtteknél kevesebb mellékhatásról számoltak be, mint a fiatalabb felnőtteknél (a korábbi pneumococcus vakcinációs státuszra való tekintet nélkül). A mellékhatások általánosságban véve a legfiatalabb, 18-29 éves felnőttek csoportjában voltak a leggyakoribbak.

Összességében a gyakorisági kategóriák mindegyik korcsoportban hasonlóak voltak, kivéve a hányást, amely nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ) volt a 18-49 éves felnőtteknél, és gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) volt az összes többi korcsoportban, és a lázat, amely nagyon gyakori volt a 18-29 éves felnőtteknél, és gyakori volt az összes többi korcsoportban. Az oltás helyén kialakuló erős fájdalom/nyomásérzékenység és a karmozgás súlyos korlátozottsága nagyon gyakori volt a 18-39 éves felnőtteknél, és gyakori volt az összes többi korcsoportban.

#### *A klinikai vizsgálatokban előfordult mellékhatások*

Hat klinikai vizsgálatban minden vakcinációt követően 14 napig naponta kérdeztek rá a lokális reakciókra és szisztémás eseményekre, a fennmaradó klinikai vizsgálatban pedig 7 napig. Az alábbi gyakoriságok a felnőtteknél a Prevenar 13 klinikai vizsgálataiban során értékelt mellékhatásokon alapulnak.

#### Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Csökkent étvágy

#### Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Fejfájások

#### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: Hasmenés; hányás (a 18-49 éves felnőtteknél)

Gyakori: Hányás (az 50 éves vagy idősebb felnőtteknél)  
Nem gyakori: Hányinger

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: Túlérzékenységi reakciók, köztük arc oedema, dyspnoe, bronchospasmus

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Nagyon gyakori: Bőrkiütés

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Nagyon gyakori: Hidegrázás; fáradtság; az oltás helyén kialakuló erythema; az oltás helyén kialakuló induratio/duzzanat; az oltás helyén kialakuló fájdalom/nyomásérzékenység (az oltás helyén kialakuló erős fájdalom/nyomásérzékenység nagyon gyakori a 18-39 éves felnőtteknél); korlátozott karmozgás (a karmozgás súlyos korlátozottsága nagyon gyakori a 18-39 éves felnőtteknél)

Gyakori: Láz (nagyon gyakori a 18-29 éves felnőtteknél)

Nem gyakori: Az oltás helyének régiójára lokalizált lymphadenopathia

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: Arthralgia; myalgia

Összességében nem észleltek jelentős különbséget a mellékhatások gyakoriságában, ha a Prevenar 13-at olyan felnőtteknek adták, akiket korábban pneumococcus poliszacharid vakcinával oltottak.

*További információk speciális populációk esetében*

HIV-fertőzésben szenvedő felnőttek esetén hasonló a mellékhatások gyakorisága, kivéve, hogy a láz és a hányás nagyon gyakori, a hányinger pedig gyakori volt.

A hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt felnőttek esetén hasonló a mellékhatások gyakorisága, kivéve, hogy a láz és a hányás nagyon gyakori volt.

Egyes szisztémás reakciók kialakulásának nagyobb gyakoriságát figyelték meg, ha a Prevenar 13-at egyidejűleg trivalens inaktivált influenza vakcinával (TIV) adták, szemben azzal, ha a TIV-et önmagában adták (fejfájás, hidegrázás, bőrkiütés, csökkent étvágy, arthralgia és myalgia) vagy ha a Prevenar 13-at önmagában adták (fejfájás, fáradtság, hidegrázás, csökkent étvágy és arthralgia).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladozás**

Csecsemőknél és gyermekeknél jelentettek Prevenar 13 túladozást olyan esetekben, mikor egymást követő két oltás az előírtnál rövidebb időn belül került beadásra. Általánosságban, a túladozás esetén jelentett mellékhatások megegyeztek a Prevenar 13 előírás szerinti gyermekgyógyászati alkalmazása során fellépő mellékhatásokkal.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vaccinák, Pneumococcus vaccinák, ATC kód: J07AL02

A Prevenar 13 tartalmazza azt a 7 pneumococcus tok-poliszacharidot (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), melyeket a Prevenar is, és ezen kívül még 6 további poliszacharidot (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), mindegyik a CRM<sub>197</sub> hordozófehérjéhez konjugált.

Betegségteher

*Csecsemők és 6 hetes és 5 éves kor közötti gyermekek*

A Prevenar bevezetése előtt Európában végzett szerotípus-vizsgálat alapján úgy becsülik, hogy az 5 évesnél fiatalabb gyermekeknél a Prevenar 13 a pneumococcus által okozott invazív megbetegedéseket (IPD) okozó szerotípusok 73-100%-át (országától függően) lefedi. Ebben a korcsoportban az 1, 3, 5, 6A, 7F és a 19A szerotípusok felelősek az invazív megbetegedések 15,6-59,7%-áért, az országától, a vizsgált időszaktól és a Prevenar használatától függően.

Az akut otitis media (AOM) különböző etiológiájú, gyakori gyermekkori megbetegedés. Az AOM klinikai epizódok 60-70%-áért baktériumok felelősek. *S. pneumoniae* világszerte az egyik leggyakoribb okozója a bakteriális AOM-nak.

Becslések szerint a Prevenar 13 az antimikrobiális szerekre-rezisztens IPD-t okozó szerotípusok 90%-át fedti le.

*6-17 éves gyermekek és serdülők*

A pneumococcus betegség incidenciája 6-17 éves gyermekek és serdülők között alacsony, ugyanakkor kísérőbetegség fennállása esetén magasabb a morbiditás és mortalitás kockázata.

*18 éves és idősebb felnőttek, valamint idősek*

Felnőttek esetében a pneumonia a pneumococcus betegség leggyakoribb klinikai megjelenési formája.

A közösségben szerzett pneumonia (CAP) és az invazív pneumococcus betegség (IPD) Európában jelentett előfordulási gyakorisága országonként eltérő; 50 éves kortól emelkedik, és a legmagasabb a 65 éves és idősebb korosztályban. A CAP leggyakoribb okozója a *S. pneumoniae*, becslések szerint fejlett országokban a CAP miatt hospitalizált összes felnőtt eseteknek kb. 30%-áért felelős.

Felnőtteknél az IPD leggyakoribb manifesztációi a bacteriaemiás pneumonia (az IPD felnőtt eseteinek körülbelül 80%-a), a bacteraemia góc nélkül és a meningitis. A Prevenar gyermekkori immunizációs programban történő bevezetését követő, de még a Prevenar 13 gyermekkori immunizációs programban történő bevezetését megelőző surveillance adatok szerint a Prevenar 13-ban lévő pneumococcus szerotípusok lehetnek felelősek a felnőtteknél kialakuló IPD legalább 50-76%-áért (országától függően).

Felnőttek esetében a CAP és az IPD kockázata szintén emelkedik a krónikus alapbetegségekben szenvedő betegeknél, különösen az anatómiai vagy funkcionális aspleniában, diabetes mellitusban, asthmában vagy krónikus cardiovascularis, tüdő-, vese- vagy májbetegségben szenvedő betegeknél, és a legmagasabb az immunszuppresszált, például rosszindulatú haematológiai betegségben vagy HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél.

## Prevenar 13 immunogenitási klinikai vizsgálatok csecsemőknél, gyermekeknél és serdülőknél

A Prevenar 13 IPD-vel szembeni hatásosságának vizsgálatára nem került sor. A WHO (World Health Organization) ajánlásához igazodva, az IPD-vel szembeni várható hatékonyság csecsemőknél és fiatal gyermekeknél a Prevenar 13 és a már bizonyított protektív hatékonyságú Prevenar 7 közös szerotípusára adott immunválaszok összevetésén alapul (a (7-valens) Prevenar hatásosságát csecsemőknél és gyermekeknél lásd alább). A 6 hozzáadott szerotípusra adott immunválaszokat szintén mérték.

### A 2-fenoxi-etanol (2-PE) tartósítószeret tartalmazó Prevenar 13 vizsgálata:

A 2-fenoxi-etanol (2-PE) tartósítószeret tartalmazó (több dózist tartalmazó injekciós üveges kiszerezésben forgalmazott) Prevenar 13-at a Prevenar 13 tartósítószeret nem tartalmazó változatával hasonlították össze a biztonságosság és az immunogenitás szempontjából egészséges, 8, 12 és 16 hetes csecsemőknek történő adagolás során (csoportonként 250 csecsemő részvételével).

Non-inferioritási kritériumok alkalmazásával hasonlították össze a pneumococcus-fertőzésre adott immunválaszokat, amely kritériumok között szerepelt a poliszacharid-ellenes, szerotípus-specifikus IgG-antitestek  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ -es szérumkoncentrációjával rendelkező vizsgálati alanyok százalékos aránya és az IgG geometriai átlagkoncentrációinak (geometric mean concentration, GMC) összehasonlítása egy hónappal a csecsemőknek való adagolási sorozat után. Ezen felül összehasonlították a 2-PE-t tartalmazó, illetve nem tartalmazó Prevenar 13-at kapott vizsgálati alanyok opsonophagocytoticus aktivitásának (opsonophagocytic activity, OPA) geometriai átlagtiter-értékeit (geometric mean titre, GMT) is.

Non-inferioritást bizonyítottak a vizsgált populáció  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  IgG-koncentrációt elért szegmensében mind a 13 szerotípus esetén (a 97,5%-os konfidenciaintervallum (confidence interval, CI) alsó határa az immunválaszt adó csoportok közötti százalékos különbség esetén  $0,35$   $\mu\text{g/ml}$ -nél  $> -10\%$  volt). Ezen felül mind a 13 szerotípusnál teljesült az előre meghatározott non-inferioritási kritérium az IgG GMC esetén (a GMC-arány [geometriai átlagarány (geometric mean ratio, GMR)] 97,5%-os konfidencia intervallumának alsó határa meghaladta a 0,5-et).

Ennek megfelelően az opsonophagocytoticus aktivitás átlagtiter-értékei (OPA GMT) hasonlóak voltak a két csoportnál, a 3-as szerotípust, továbbá a 18C szerotípust kivéve, amelyek közül az előbbi alacsonyabb, az utóbbi pedig magasabb volt a 2-PE tartósítószeret tartalmazó Prevenar 13-at kapott csoport esetében.

### A 2-fenoxi-etanol (2-PE) tartósítószeret nem tartalmazó Prevenar 13 vizsgálata:

#### *Immunválaszok a három részoltásból álló csecsemő oltási sorozatot követően*

Számos európai országban és az Egyesült Államokban folytattak klinikai vizsgálatokat többféle oltási sémát alkalmazva, beleértve két randomizált, *non-inferiority* („nem rosszabb, mint”) vizsgálatot is (Németországban 2, 3, 4 hónapos korban alapimmunizálást alkalmazva [006] és az Egyesült Államokban 2, 4, 6 hónapos korban alapimmunizálást alkalmazva [004]). E két vizsgálatban a pneumococcusra adott immunválaszokat egy sor *non-inferiority* kritériumot alkalmazva vetették össze, beleértve azoknak a vizsgált alanyoknak a százalékarányát, akiknél az alapimmunizálás után egy hónappal meghatározva a poliszacharid-ellenes, szerotípus-specifikus IgG-antitestek szérumszintje  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  volt, valamint az IgG-antitest geometriai átlagkoncentrációk (ELISA GMC-k) összehasonlítását. Ezen felül a Prevenar 13-at és Prevenar-t kapó vizsgálati alanyok funkcionális antitest-titerei (OPA) is összehasonlításra kerültek. A hat további szerotípus esetében ezeket az értékeket a Prevenar-t kapóknál jelentkező, a hét közös szerotípusokra adott válaszok közül a legalacsonyabbal vetették össze.

A 006-os vizsgálat esetén az immunválasz *non-inferiority* összehasonlítását, melynek alapját az anti-poliszacharid IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  koncentrációt elérő csecsemők aránya képezi, az 1-es táblázat

tartalmazza. A 004-es vizsgálat eredményei hasonlóak voltak. Mind a 7 közös szerotípus esetén kimutatták, hogy a Prevenar 13 nem kevésbé hatékony (*non-inferiority*) (a 0,35 µg/ml-es szintnél az immunválaszt adók százalékarányában mutatkozó különbség esetén a 95%-os CI alsó határa >-10%), kivéve a 6B szerotípust a 006-os vizsgálatban, és a 6B és 9V szerotípusokat a 004-es vizsgálatban, melyek esetén ehhez csak kevés hiányzott. Mind a hét közös szerotípus megfelelt az előre meghatározott IgG ELISA GMC-re vonatkozó *non-inferiority* kritériumoknak. A Prevenar 13 összehasonlítható, habár kissé alacsonyabb antitestszintet váltott ki a 7 közös szerotípusra, mint a Prevenar. Ezen eltérések klinikai jelentősége nem ismert.

A 006-os vizsgálatban, melynek alapját a  $\geq 0,35$  µg/ml antitest-koncentrációt elérő csecsemők aránya és az IgG ELISA GMC összehasonlítások képezik, a 6 további szerotípus esetén igazolták, hogy nem kevésbé hatékony (*non-inferiority*). A 004-es vizsgálat során a 3-as szerotípus kivételével a 6-ból 5 szerotípus esetén szintén kimutatták, hogy nem kevésbé hatékony (*non-inferiority*). A 3-as szerotípus esetén azoknak a Prevenar 13-at kapóknak a százalékos aránya, akiknek a szérum IgG-szintje  $\geq 0,35$  µg/ml volt, 98,2% (006-os vizsgálat) és 63,5% (4-es vizsgálat) volt.

<b>1. táblázat: Azon alanyok arányának összehasonlítása, akiknél a csecsemőkori oltási sorozat harmadik részoltását követően kialakult pneumococcus anti-poliszacharid IgG-antitestek koncentrációja elérte a <math>\geq 0,35</math> µg/ml szintet – 006-os vizsgálat</b>			
<b>Szerotípus</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-valens Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Különbség (95%-os CI)</b>
<b>7-valens Prevenar szerotípusok</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
<b>További szerotípusok a Prevenar 13-ban</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)

\* A 006-os vizsgálatban a Prevenar-csoportban mért legalacsonyabb válaszarány a 6B szerotípus esetében 87,1% volt.

A Prevenar 13 a 004-es és a 006-os vizsgálatokban funkcionális antitestek képződését eredményezte a vakcina mind a 13 szerotípusa esetén. A 7 közös szerotípust tekintve nem mutatkozott különbség a vizsgálati csoportok között azon alanyok arányában, akiknek az OPA titerei  $\geq 1:8$  voltak. A hét közös szerotípus esetén a 006-os és a 004-es vizsgálatokban egy hónappal az alapimmunizálást követően a Prevenar 13-at kapók több, mint 96%-a, illetve több mint 90%-a elérte az  $\geq 1:8$  OPA titert.

A 004/006-os vizsgálatok eredményei szerint a Prevenar 13 a további 6 szerotípus esetében az oltottak 91,4%-100%-ában  $\geq 1:8$  OPA-titert eredményezett az alapimmunizálás után egy hónappal. Az 1-es, 3-as és 5-ös szerotípusok esetében a funkcionális antitest (OPA) -titerek geometriai átlaga alacsonyabb volt, mint a további szerotípusoké. A protektív hatékonyságra vonatkozó megfigyelés klinikai jelentősége nem ismert.

### *Immunválaszok a két részoltásból álló csecsemő alapimmunizálási sorozatot követően*

Csecsemőknél a két oltást követően kialakuló immunogenitást, négy vizsgálatban dokumentálták. 13 vakcina szerotípusból 11 esetében a csecsemőknek 79,6%-98,5%-a elérte a pneumococcus capsularis poliszacharid-ellenes IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ -es küszöbszintet egy hónappal a második oltást követően. A 2, 4 hónapos oltási rend mellett kevesebb csecsemő érte el ezt az antitest-koncentrációs határértéket a 6B (27,9%-57,3%) és a 23F (55,8%-68,1%) szerotípusok esetén, mint a 3, 5 hónapos korban adott oltási sémával (6B szerotípus esetében 58,4% és a 23F esetében 68,6%). Az emlékeztető oltás után a 6B és 23F szerotípusokat is beleértve minden vakcina szerotípusra kialakult olyan immunválasz, mely összhangban állt azzal, hogy a két részoltásból álló alapimmunizálás megfelelő volt. Egy Nagy-Britanniában végezett vizsgálatban, mind a Prevenar-ral, mind a Prevenar 13-mal oltott karon a 2 és 4 hónapos korban adott alapimmunizálást, illetve a 12 hónapos korban adott emlékeztető oltást követően, a 6B-t és a 23F-et is beleértve az összes szerotípusra adott funkcionális antitest (OPA) válaszok hasonlóak voltak. A Prevenar 13-at kapók esetében a  $\geq 1:8$  OPA titeret elérők aránya a csecsemőkori sorozatot követően legkevesebb 87%, míg az emlékeztető oltást követően legalább 93% volt. Az 1-es, 3-as és 5-ös szerotípusok esetében az OPA titerek geometriai átlaga alacsonyabb volt, mint a további szerotípusok esetében. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Emlékeztető oltásra adott válaszok a két és a három részoltásból álló csecsemő alapimmunizálási sorozatokat követően

Az emlékeztető oltást követően az emlékeztető oltás előtti szintről mind a 13 szerotípussal szembeni antitest-koncentráció megemelkedett. Az emlékeztető oltás után elért antitest-koncentráció 12 szerotípusra magasabb volt, mint a csecsemőkorban adott alapimmunizálást követően. Ezek a megfigyelések összhangban álltak azzal, hogy az alapimmunizálás (az immunmemória indukciója) megfelelő volt. Az emlékeztető oltást követően a 3-as szerotípus által kiváltott immunválasz nem emelkedett a csecsemőoltási programban tapasztalt szint fölé. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége a 3-as szerotípus immunmemóriára gyakorolt indukcióját tekintve nem ismert.

A két, illetve három részoltásból álló csecsemőkori alapimmunizálást követően beadott emlékeztető oltásokra kialakult ellenanyag válaszok hasonlóak voltak mind a 13 vakcina szerotípussal szemben.

A 7 hónapos-5 éves korú gyermekeknek adott, korosztálynak megfelelő felzárkóztató oltási rend (leírva a 4.2 pontban) által eredményezett capsularis poliszacharid-ellenes IgG ellenanyag válasz mind a 13 szerotípussal szemben hasonló volt a csecsemőknek adott három részoltásból álló alapimmunizálás által kiváltottakhoz.

Az antitestek jelenlétét és az immunmemóriát egy egészséges gyermekek bevonásával végzett vizsgálatban értékelték, ahol a gyermekek egyetlen Prevenar 13 oltást kaptak legalább 2 évvel az után, hogy megkapták a Prevenar 4 részoltását, a Prevenar 3 részoltását, majd ezt követően 12 hónapos korban egy Prevenar 13 részoltást, vagy a Prevenar 13 4 részoltását.

Körülbelül 3,4 éves korban adott egyetlen Prevenar 13 oltás (függetlenül a korábbi Prevenar vagy Prevenar 13 immunizálástól) jelentős antitestválaszt eredményezett mind a 7 közös szerotípusra, mind pedig a Prevenar 13 további 6 szerotípusára.

A 7-valens Prevenar 2000-ben történt forgalomba hozatala óta a pneumococcus megfigyeléses (surveillance) adatok nem igazolták, hogy a csecsemőkorban a Prevenar által kiváltott immunitás csökkent volna.

### Koraszülött csecsemők

Körülbelül 100 koraszülött csecsemőnél (31. átlagos becsült gesztációs hét, tartomány 26–36. hét) vizsgálták a 2, 3, 4 és 12 hónapos korban adott Prevenar 13 biztonságosságát és immunogenitását, és

hasonlították össze körülbelül 100, időre született csecsemőnél (39. átlagos becsült gestáció hét, tartomány 37–42. hét) tapasztalattal.

A koraszülött és az időre született csecsemők immunválaszát úgy hasonlították össze, hogy megvizsgálták a  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  értékű pneumococcus poliszacharid IgG-kötő antitest-koncentrációt elérő alanyok arányát 1 hónappal a csecsemőkori oltási sorozat befejezése után. A Prevenar 13 és a Prevenar immunogenitási összehasonlításakor a WHO irányelvei szerinti megközelítést alkalmazták.

A koraszülött csoportban a csecsemők több, mint 85%-ánál alakult ki  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  pneumococcus poliszacharid IgG-kötő antitest-koncentráció 1 hónappal a csecsemőkori oltási sorozat befejezése után, mindegyik szerotípus esetén, kivéve az 5-ös (71,7%), a 6A (82,7%) és a 6B (72,7%) szerotípust. Ezen három szerotípus esetében a koraszülött csecsemők között az immunválaszt adók aránya jelentősen alacsonyabb volt, mint az időre született csecsemők között. A kisgyermekkorú részvétel után körülbelül 1 hónappal mindegyik csoportban  $> 97\%$  volt azoknak az alanyoknak aránya, akiknél kialakult ugyanez az antitest-koncentrációs határérték, kivéve a 3-as szerotípus elleni antitesteket (71% a koraszülötteknél és 79% az időre születetteknél). Nem ismert, hogy koraszülött csecsemőknél minden szerotípusra kialakul-e immunmemória. Általánosságban véve a szerotípusokra specifikus IgG geometriai átlagkoncentrációk (GMC) alacsonyabbak voltak a koraszülött csecsemőknél, mint az időre született csecsemőknél.

A csecsemőkori oltási sorozatot követően az OPA GMT-értékek hasonlóak voltak a koraszülött csecsemőknél és az időre született csecsemőknél, kivéve az 5-ös szerotípus esetében, ami alacsonyabb volt a koraszülött csecsemőknél. Az OPA GMT-értékek a koraszülött csecsemőknél a csecsemőkori oltási sorozatban mérthez viszonyítva a kisgyermekkorú oltást követően hasonlóak vagy alacsonyabbak voltak 4 szerotípus esetében (4, 14, 18C és 19F), és statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a 13 szerotípus közül 6-nál (1, 3, 5, 7F, 9V, és 19A), az időre született csecsemőknél a 13 szerotípus közül 10-hez képest (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, és 23F).

#### Gyermekek (12-59 hónapos), akik a teljes Prevenar (7-valens) immunizációs sorozatot megkapták

Azoknak a Prevenar-ral (7-valens) teljesen immunizáltak tekinthető (2 vagy 3 részvételből álló alapimmunizálás, továbbá egy emlékeztető oltás) (12-59 hónapos korú) gyermekeknek az aránya, akik egyetlen Prevenar 13 oltást követően  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  IgG-szintet és  $\geq 1:8$  OPA-titert értek el, legalább 90% volt. Ugyanakkor a 6 további szerotípusból 3 (1, 5 és 6A szerotípus) alacsonyabb IgG geometriai átlag-koncentrációt és OPA geometriai átlag-titert mutatott, mint azok a gyerekek, akik korábban legalább egy Prevenar 13 oltást kaptak. Az alacsonyabb geometriai átlag-koncentráció és geometriai átlag-titer klinikai jelentősége jelenleg nem ismert.

#### Korábban nem oltott (12-23 hónapos) gyermekek

Korábban Prevenar-ral (7-valens) nem oltott (12-23 hónapos) gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatok azt bizonyították, hogy 2 részvétel volt szükséges ahhoz, hogy a 6B és 23F szerotípusok esetében a 3 részvételből álló csecsemőimmunizációs sorozat által kiváltothoz hasonló IgG szérumkoncentrációkat érjenek el.

#### 5-17 éves gyermekek és serdülők

Egy nyílt vizsgálatban, 592 egészséges gyermeknél és serdülőnél, köztük asztmában szenvedőknél is (17,4%), akik fogékonyak lehetnek pneumococcus fertőzésre, a Prevenar 13 immunválaszt váltott ki mind a 13 szerotípusra. A korábban legalább egy Prevenar oltást kapott 5-10 éves gyermekeknek, és a korábban pneumococcus vakcinával nem oltott 10-17 éves gyermekeknek és serdülőknek egyetlen Prevenar 13 oltást adtak.

Mind az 5-10 éves gyermekeknek, mind a 10-17 éves gyermekeknek és serdülőknél a Prevenar 13-ra adott immunválasz *non-inferior* volt a Prevenar-ral közös 7 szerotípus, valamint a Prevenar 13-ban



lévő további 6 szerotípus tekintetében, összehasonlítva azzal az immunválasszal, melyet a 2, 4, 6 és 12-15 hónapos korban oltott csecsemőknek adott negyedik oltás után szérum IgG-vel mértek.

A 10-17 éves gyermekek és serdülők OPA geometriai átlagtiterei 1 hónappal az oltást követően *non-inferiorak* voltak az 5-10 éves korcsoport OPA geometriai átlagtitereihez képest a 13 szerotípus közül 12 esetében (kivéve a 3-as szerotípust).

#### Subcutan alkalmazást követő immunválasz

A Prevenar 13 subcutan alkalmazását egy nem összehasonlító vizsgálatban, 185 egészséges japán csecsemő és gyermek részvételével értékelték, akik 4 részoltást kaptak 2, 4, 6 és 12-15 hónapos életkorban. A vizsgálat azt mutatta, hogy a biztonságosság és az immunogenitás általában hasonló volt az intramuscularis alkalmazást értékelő vizsgálatokban megfigyelthez.

#### A Prevenar 13 hatékonysága

##### *Invazív pneumococcus betegség*

A Public Health England által publikált adatok azt mutatták, hogy négy évvel azt követően, hogy bevezették a Prevenar-t két részoltásból álló, csecsemőkorban történő alapimmunizálás, és a második életévben adott emlékeztető részoltás formájában, 94%-os átoltottság mellett a 7 vakcina-szerotípus által okozott megbetegedésekben 98%-os (95%-os CI 95; 99) csökkenés történt Angliában és Walesben. Később, a Prevenar 13 vakcinára való áttérés után négy évvel a Prevenar-ban lévő 7 szerotípus által okozott IPD incidenciájának további 76–91%-os csökkenését észlelték; a 76%-os csökkenést a 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében, míg a 91%-os csökkenést az 5–14 éves gyermekek körében figyelték meg. A Prevenar 13 vakcinában lévő 5 további szerotípusra vonatkozó csökkenést a 2. táblázat mutatja be, életkoronként (5-ös szerotípus által okozott IPD-t egyetlen esetben sem észleltek). A csökkenés mértéke 68% (a 3-as szerotípus esetében) és 100% (a 6A szerotípus esetében) között volt az 5 évesnél fiatalabb gyermekek körében. Az incidencia statisztikailag szignifikáns csökkenését figyelték meg a Prevenar 13 vakcinával nem oltott, idősebb korcsoportokban is (közvetett hatás).

**2. táblázat: Az IPD esetek száma és az incidencia csökkenése szerotípusonként a 2013/14-es szezonban, a 2008/09-2009/10 (2008/10) időszakkal összehasonlítva, életkori bontásban, Angliában és Walesben**

	5 évesnél fiatalabbak			5–64 évesek			65 évesek és idősebbek		
	2008 -10 <sup>§</sup>	2013 /14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)	2008 -10 <sup>§</sup>	2013 /14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)	2008 -10 <sup>§</sup>	2013/ 14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)
<b>A Prevenar 13 által lefedett további szerotípusok</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91%  (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83%  (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87%  (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68%  (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59%  (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44%  (57%; 27%)**

**2. táblázat: Az IPD esetek száma és az incidencia csökkenése szerotípusonként a 2013/14-es szezonban, a 2008/09-2009/10 (2008/10) időszakokkal összehasonlítva, életkori bontásban, Angliában és Walesben**

	5 évesnél fiatalabbak			5–64 évesek			65 évesek és idősebbek		
	2008 -10 <sup>§</sup>	2013 /14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)	2008 -10 <sup>§</sup>	2013 /14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)	2008 -10 <sup>§</sup>	2013/ 14 <sup>§</sup>	Az incidencia csökkenése %-ban (95%-os CI*)
<b>A Prevenar 13 által lefedett további szerotípusok</b>									
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100%  (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90%  (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95%  (99%; 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91%  (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63%  (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56%  (70%; 37%)**
<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91%  (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54%  (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65%  (75%; 53%)**
<sup>§</sup> Korrigálva a szerotípusított minták arányára, hiányzó életkorra, nevezőre összehasonlítva a 2009/10-es időszakokkal, valamint az invazív pneumococcus betegség teljes számának trendjére 2009/10-ig (ezt követően nem történt trendkorrekció). * A 95%-os CI a Poisson-intervallumról származtatva, 2,1-es túldiszperzió alapján, a 2000-06-os, Prevenar előtti összes IPD adatait tekintve. ** p<0,005, hogy fedje a 6A esetét, ahol p=0,002									

#### *Otitis media (OM)*

Egy publikált, Izraelben elvégzett vizsgálatban a 2 részletből álló alapimmunizálás és a második életévben emlékeztető részlet formájában adott Prevenar 13 vakcina OM-re gyakorolt hatását egy populáción alapuló aktív megfigyelőrendszerben dokumentálták, ahol a középfülből tympanocentesissel nyert folyadékot tenyésztették ki OM-ben szenvedő 2 évesnél fiatalabb izraeli gyermekek esetében.

A Prevenar, majd később a Prevenar 13 bevezetése nyomán az incidencia 1000 gyermekből 2,1-ről 0,1 esetre csökkent (95%) a Prevenar-szerotípusok plusz a 6A szerotípus, és 1000 gyermekből 0,9-ről 0,1 esetre csökkent (89%) a Prevenar 13-ban található további 1-es, 3-as, 5-ös, 7F és 19A szerotípusok esetében. Az évi összes OM eredetű esemény előfordulási gyakorisága 1000 gyermekre vonatkoztatva 9,6-ről 2,1 esetre (78%) mérséklődött 2004. július (a Prevenar bevezetést megelőző időszak) és 2013. június (a Prevenar 13 bevezetését követően) között.

#### *Pneumonia*

Egy Franciaországban végzett, multicentrikus, megfigyeléses vizsgálatban összehasonlították a Prevenar-ról Prevenar 13-ra való váltás előtti és utáni időszakot, és a sürgősségi betegellátó osztályokon az 1 hónap és 15 év közötti életkorú gyermekek körében a közösségben szerzett pneumonia (CAP) össz-esetszámában 16%-os (2060-ról 1725 esetre) csökkenést észleltek.

A csökkenés mértéke 53% (167-ről 79 esetre) ( $p < 0,001$ ) volt a mellhártya folyadékkal járó CAP esetekben, és 63% (64-ről 24 esetre) ( $p < 0,001$ ) volt a mikrobiológiailag igazolt pneumococcus CAP esetekben. A Prevenar 13 bevezetését követő második évben a Prevenar 13-ban lévő 6 további vakcina-szerotípus által okozott CAP esetek teljes száma 27-ről 7 izolátumra (74%) csökkent.

A csökkenés az összes tüdőgyulladás okozta megbetegedések esetében a legkifejezettebb a fiatalabb beoltott korosztályokban volt, <2 éves korosztály esetén 31,8%-os (757-ről 516 esetre) csökkenés, illetve 2-5 év korosztály esetén 16,6%-os (833-ről 695 esetre) csökkenés volt. Az előfordulási gyakoriság idősebb, túlnyomórészt nem-oltott gyermekek (> 5 év) esetében nem változott a vizsgálat időtartama alatt.

Egy folyamatban lévő megfigyelőrendszerben (2004-től 2013-ig) dokumentálták a Prevenar, majd később a Prevenar 13 hatását az 5 évesnél fiatalabb gyermekek CAP megbetegedéseire Dél-Izraelben, a gyermekek második életévében két részoltásból álló alapimmunizálás plusz emlékeztető részoltás adagolási séma mellett, és azt észlelték, hogy miután bevezették a Prevenar 13-at, az alveolaris CAP-t tekintve 68%-kal (95%-os CI 73; 61) csökkent az ambuláns betegvizitek száma, és 32%-kal (95%-os CI 39; 22) csökkent a hospitalizációk száma, a Prevenar bevezetése előtti időszakhoz viszonyítva.

#### A nasopharyngealis hordozásra gyakorolt hatás

Franciaországban, akut otitis mediában szenvedő gyermekekkel végzett surveillance vizsgálatban értékelték a pneumococcus szerotípusok nasopharyngealis (NP) hordozását a Prevenar (7-valens), majd a Prevenar 13 bevezetését követően. A Prevenar-ral összehasonlítva a Prevenar 13 jelentősen csökkentette a további 6 szerotípus (valamint a 6C szerotípus) NP hordozását együttesen, és a 6C, 7F, 19A szerotípusok hordozását egyenként. A 3-as szerotípus hordozásában is megfigyelhető volt csökkenés (2,5% vs. 1,1%;  $p = 0,1$ ). Az 1 és 5 szerotípusok esetében nem figyeltek meg hordozást.

A pneumococcus konjugált vakcina nasopharyngealis hordozásra gyakorolt hatását egy kettős-vak, randomizált vizsgálatban tanulmányozták Izraelben, melyben a csecsemők 2, 4, 6 és 12 hónapos korban vagy Prevenar 13-at, vagy Prevenar-t (7-valens) kaptak. A Prevenar-ral összehasonlítva a Prevenar 13 jelentősen csökkentette a további 6 szerotípus (valamint a 6C szerotípus) újonnan azonosított NP hordozás kialakulását együttesen, és az 1, 6A, 6C, 7F, 19A szerotípusok esetén egyenként. Nem figyeltek meg csökkenést a 3-as szerotípus esetében, és a kolonizáció túlságosan ritka volt az 5-ös szerotípus esetében a hatás értékeléséhez. A további 7 közös szerotípus közül 6-nál hasonló NP-hordozás kialakulási arányokat figyeltek meg mindkét vakcina csoportban. A 19F szerotípus esetében jelentős csökkenést figyeltek meg.

Ebben a vizsgálatban a többféle antibiotikumra sem érzékeny 19A, 19F és 6A *S. pneumoniae* szerotípusok csökkenését dokumentálták. A csökkenés mértéke szerotípustól és antibiotikumtól függően 34% és 62% között volt.

#### A Prevenar (7-valens) protektív hatásossága csecsemőknél és gyermekeknél

A 7-valens Prevenar hatásossága két fő kutatás – az észak-kaliforniai Kaiser Permanente (NCKP) vizsgálat és a finn otitis media (FinOM) vizsgálat – során került kiértékelésre. Mindkettő randomizált, kettős-vak, aktív kontrollos vizsgálat volt, melyek során a csecsemők 2, 4, 6 és 12-15 hónapos korban beadott, négy részoltásból álló sorozatban randomizált módon kapták meg a Prevenar-t és a kontroll vakcinát (NCKP, meningococcus C szerotípus CRM-konjugált [MnCC] vakcina; FinOM, hepatitis B vakcina). Ezen vizsgálatok hatásossági eredményei (pneumococcus által okozott invazív megbetegedés, pneumonia és akut otitis media esetén) az alábbi táblázatban (3. táblázat) kerülnek bemutatásra.

<b>3. táblázat: A 7-valens Prevenar hatásosságának összegzése<sup>1</sup></b>			
<b>Teszt</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Vakcina-szerotípusú IPD <sup>3</sup>	30 258	97%	85; 100
NCKP: Pneumonia klinikai képe, kóros mellkasröntgen eredménnyel	23 746	35%	4; 56
NCKP: Akut Otitis Media (AOM) <sup>4</sup>	23 746		
Összes epizód		7%	4; 10
Recurrens AOM (3 epizód 6 hónapon belül, vagy 4 epizód 1 éven belül)		9%	3; 15
Recurrens AOM (5 epizód 6 hónapon belül, vagy 6 epizód 1 éven belül)		23%	7; 36
Tympanostomiás tubus behelyezés		20%	2; 35
FinOM: AOM	1662		
Összes epizód		6%	-4; 16
Minden pneumococcus okozta AOM		34%	21; 45
Vakcina-szerotípusú AOM		57%	44; 67
<sup>1</sup> Protokoll szerint			
<sup>2</sup> Vakcina hatékonyság			
<sup>3</sup> 1995. októbertől 1999. április 20-ig			
<sup>4</sup> 1995. októbertől 1998. április 30-ig			

#### A Prevenar (7-valens) hatásossága

A 7-valens Prevenar pneumococcus által okozott megbetegedésekkel szembeni hatásosságát (direkt és indirekt hatásokat egyaránt) mind a két, mind a három részoltásból álló csecsemőkorai alapimmunizálást alkalmazó oltási sorozat során kiértékeltek (4. táblázat), minden esetben emlékeztető oltással együtt. A Prevenar széleskörű elterjedését követően az IPD előfordulási gyakorisága folyamatosan és jelentősen csökkent.

A Nagy-Britanniában végzett ellenőrző vizsgálat eredményei szerint, a 6B és a 23F szerotípusokra vonatkozó becsült szerotípus-specifikus hatásosság 1 éves kor alatt beadott két oltás esetében, 66% (-29; 91%) és 100% (25; 100%) volt.

<b>4. táblázat: A 7-valens Prevenar pneumococcus által okozott invazív megbetegedéssel szembeni hatásosságának összegzése</b>			
<b>Ország (a bevezetés éve)</b>	<b>Javasolt oltási rend</b>	<b>A megbetegedések csökkenése, %</b>	<b>95% CI</b>
Nagy-Britannia (Anglia és Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 hónap	<u>Vakcina szerotípusokra:</u> 1 éves kor alatt beadott 2 oltás esetében: 85%	49; 95%
USA (2000)	2, 4, 6, +12-15 hónap		
Gyermekek < 5 <sup>2</sup>		Vakcina szerotípusokra: 98% Minden szerotípusra: 77%	97; 99% 73; 79%
Személyek ≥65 <sup>3</sup>		Vakcina szerotípusokra: 76% Minden szerotípusra: 38%	NA NA
Kanada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 hónap	Minden szerotípusra: 73% <u>Vakcina szerotípusokra:</u> 2 oltásos csecsemőkorai sorozat: 99% Befejezett oltási rend: 100%	NA 92; 100% 82; 100%
<sup>1</sup> 2 év alatti gyermekek. Kalkulált vakcina-hatásosság, 2008. június (Broom-eljárás).			
<sup>2</sup> 2005-ös adat.			
<sup>3</sup> 2004-es adat.			
<sup>4</sup> 5 év alatti gyermekek. 2005. januártól 2007. decemberig. A 2+1-es rutin oltási rend teljes hatásossági adatai jelenleg még nem állnak rendelkezésre.			

### *Akut otitis media*

A Prevenar hatásosságát, a nemzeti immuniázciós programokba (3+1-es oltási séma) való bevezetését követően, akut otitis media és pneumonia ellen is megfigyelték. Egy nagy, egyesült államokbeli biztosítói adatbázis retrospektív értékelése szerint az AOM miatti orvosi vizsgálatok száma 42,7%-kal (95% CI; 42,4-43,1%), az AOM miatt felírt receptek száma pedig 41,9%-kal csökkent a 2 évesnél fiatalabb gyermekek körében, összehasonlítva a vakcina engedélyezése előtti kiindulási szinttel (2004 vs. 1997-99). Egy hasonló vizsgálatban a bármilyen okból kialakult pneumonia miatti kórházi felvételek, illetve ambuláns vizsgálatok száma 52,4%-kal, illetve 41,1%-kal csökkent. A speciálisan pneumococcus által okozott pneumoniaként azonosított esetekben a kórházi felvételek és az ambuláns ellátások számának csökkenése 57,6%, illetve 46,9% volt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél, az engedélyezés előtti kiindulási szinthez képest (2004 vs. 1997-99). Bár a közvetlen ok-okozati összefüggés nem állapítható meg az ilyen típusú megfigyelési analízisek alapján, ezek az eredmények arra engednek következtetni, hogy a Prevenar jelentős szerepet játszik a mucosalis megbetegedések (AOM, pneumonia) előfordulásának csökkentésében a célpopulációban.

### Hatásossági vizsgálat 65 éves és idősebb felnőtt betegek körében

A vakcinatípusú (VT) pneumococcus CAP és IPD elleni hatásosságot egy nagyméretű, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték Hollandiában (a vizsgálat angol címe: Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA). A vizsgálatban 84 496, 65 éves vagy idősebb alany kapott egyetlen Prevenar 13 vagy placebo vakcinát, 1:1 arányú randomizálás mellett.

A CAPiTA vizsgálatba olyan 65 éves vagy idősebb önkénteseket vontak be, akiknek demográfiai és egészségi állapotukra vonatkozó jellemzői eltérőek lehetnek azokétól, akiknek vakcinációra van szükségük.

Ennek a populációnak kb. 2%-a (n=1814 alany) esetében azonosítottak hospitalizációra szoruló, mellkasröntgennel igazolt pneumonia első epizódját, amiből 329 esetben igazoltak pneumococcus CAP betegséget, és 182 eset bizonyult VT pneumococcus CAP betegséggnek a protokoll szerinti és a módosított, kezelni tervezett (mITT) populációkban.

A protokoll szerinti populációban (5. táblázat) az elsődleges végpontnál és a másodlagos végpontoknál mutatták ki a hatásosságot.

<b>5. táblázat: A vakcina hatásossága (VE) az elsődleges végpontnál és a másodlagos végpontoknál a CAPiTA vizsgálat esetében (protokoll szerinti populáció)</b>					
<b>Hatásossági végpont</b>	<b>Esetek</b>			<b>VE (%) (95,2% CI)</b>	<b>p-érték</b>
	<b>Összesen</b>	<b>Prevenar 13 csoport</b>	<b>Placebo csoport</b>		
<i>Elsődleges végpont</i>					
<b>Az igazolt, vakcinatípusú pneumococcus CAP első epizódja</b>	139	49	90	45,56 (21,82–62,49)	0,0006
<i>Másodlagos végpontok</i>					
<b>Az igazolt NB/NI<sup>1</sup> vakcinatípusú pneumococcus CAP első epizódja</b>	93	33	60	45,00 (14,21–65,31)	0,0067
<b>A VT-IPD<sup>2</sup> első epizódja</b>	35	7	28	75,00 (41,06–90,87)	0,0005

<sup>1</sup>NB/NI – nem bacteriaemiás / nem invazív  
<sup>2</sup>VT-IPD – vakcinatípusú invazív pneumococcus betegség

A VT pneumococcus CAP, NB/NI VT pneumococcus CAP és VT-IPD első epizódja elleni protektív hatásosság időtartama eltartott a 4 éves vizsgálat végéig.

A vizsgálatot nem arra tervezték, hogy al csoportokbeli hatásosságot mutassanak ki, és a 85 éves vagy annál idősebb alanyok száma nem volt elegendő ahhoz, hogy ebben a korcsoportban is kimutatható legyen a hatásosság.

*Post-hoc* elemzéssel becsülték meg a klinikai CAP leküzdésével kapcsolatos alábbi közegészségügyi kimeneteleket (a CAPiTA vizsgálatban szereplő meghatározások, valamint a klinikai leletek alapján attól függetlenül, hogy infiltrátumot azonosítottak a tüdőben vagy a betegség etiológiáját igazolták): a vakcina hatásossága (VE), az előfordulási arány csökkenése (IRR – incidence rate reduction) és a beoltandó személyek száma (NNV – number needed to vaccinate) (6. táblázat).

Az IRR, amit oltás útján megelőzhető előfordulási aránynak is nevezünk, azt mutatja, hogy a betegség hány esete előzhető meg oltás útján 100 000 személyév megfigyelésre vonatkoztatva.

A 6. táblázatban NNV az a merőszám, amely megmutatja, hány személyt szükséges beoltani annak érdekében, hogy megelőzzük egy klinikai CAP eset előfordulását.

6. táblázat: A vakcina hatásossága (VE) a klinikai CAP esetében*							
	Epizódok		Vakcina hatásosság <sup>1</sup> % (95% CI) (egyoldalas p-érték)	Incidencia 100 000 személyév megfigyelésre (személyév – PYO)		Az előfordulási arány csökkenése <sup>2</sup> (95% CI)	A beoltandó személyek száma <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Az összes epizód elemzése	1375	1495	8,1 (-0,6–16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3–149,6)	277
Az első epizódok elemzése	1126	1214	7,3 (-0,4–14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

\* Olyan betegeket vettünk figyelembe, akiknél a következő tünetekből legalább kettőt észleltünk: köhögés; gennyes köpet, 38 °C-nál magasabb vagy 36,1 °C-nál alacsonyabb testhőmérséklet; (auszkultációval diagnosztizált) tüdőgyulladás; leukocitózis; a felső határértéknél háromszor magasabb C-reaktív protein érték; hipoxémia abban az esetben, ha a beteg a szoba levegőjét lélegezte be 60 Hg mm-nél alacsonyabb parciális oxigénnyomás mellett.

<sup>1</sup> A VE meghatározására véletlen hatáskál is számoló Poisson-regressziós modellt alkalmaztunk.

<sup>2</sup> 100 000 személyév megfigyelésre vonatkoztatva. Az IRR-t úgy határozzuk meg, hogy a betegségnek a placebo csoportban észlelt incidenciájából kivonjuk a beoltott csoportban észlelt incidenciáját. Matematikai értelemben ez a szám:  $VE \times$  a betegségnek a placebo csoportban észlelt incidenciája.

<sup>3</sup> A védelem 5 éves időtartamával számolva. Az NNV nem arányszám, hanem azt mutatja meg, hogy bizonyos számú személy beoltásával a betegség hány esetét előzzük meg. Az NNV magában foglalja a vizsgálat vagy a védelem időtartamát is, és az IRR és hatásosság (vagy a vizsgálat) időtartama szorzatának a fordított értékével egyenlő ( $=1/IRR \times$  időtartam).

### Immunogenitási vizsgálatok 18 éves és idősebb felnőtteknél, valamint időseknél

Felnőtteknél a védelmet kialakító szerotípus-specifikus pneumococcus poliszacharid IgG-kötő antitest-koncentráció antitest küszöbét nem határozták meg. Az összes pivótális klinikai vizsgálatban pótvégpontként egy szerotípus-specifikus opsonophagocytosis assay-t (OPA) alkalmaztak az invazív pneumococcus betegség és pneumonia elleni potenciális hatásosság felmérésére. Kiszámították az egy hónappal az egyes vakcinációk után mért OPA geometriai átlag-titert (GMT). Az OPA-titereknek annak

a legmagasabb szérumhígításnak a reciprokával fejezték ki, ami legalább 50%-kal csökkenti a pneumococcusok túlélését.

A Prevenar 13-mal végzett pivótális vizsgálatokat úgy tervezték, hogy kimutassák, hogy a 13 szerotípus esetén a funkcionális OPA antitest-válaszok egy hónappal a vakcina beadása után nem rosszabbak (non-inferior), és hogy néhány szerotípus esetén jobbak, mint az engedélyezett 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával közös 12 szerotípus [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] esetén. A csak a Prevenar 13-ban megtalálható 6A szerotípusra adott válaszreakciót a specifikus OPA-titernek az immunizáció előtti szinthez viszonyított 4-szeres emelkedésének kimutatásával értékelték.

A Prevenar 13 immunogenitásának értékelésére öt klinikai vizsgálatot végeztek Európában és az Egyesült Államokban 18-95 éves kor között különböző korszakokban. A Prevenar 13-mal végzett klinikai vizsgálatok jelenleg az olyan 18 éves és idősebb, köztük a 65 éves és idősebb felnőttekre vonatkozóan szolgáltatnak immunogenitási adatokat, akik a beválogatás előtt 5 évvel egy vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak. Minden vizsgálatba egészséges felnőtteket és olyan, egészséges immunrendszerű felnőtteket válogattak be, akiknek olyan, stabil állapotú alapbetegségük volt, ami a vizsgálati alanyokat ismerten pneumococcus fertőzésre predisponálja (azaz a krónikus cardiovascularis megbetegedés, a krónikus tüdőbetegségek, köztük az asthma, a vesebetegségek és a diabetes mellitus, a krónikus májbetegség, beleértve az alkoholos májbetegséget is), valamint olyan felnőtteket, akiknél olyan kockázati tényezők álltak fenn, mint a dohányzás és az alkoholizmus.

A Prevenar 13 immunogenitását és biztonságosságát 18 éves és idősebb felnőtteknél igazolták, köztük olyanoknál is, akiket korábban pneumococcus poliszacharid vakcinával oltottak.

*A 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával korábban nem oltott felnőttek*

Egy 60-64 éves felnőttekkel végzett direkt összehasonlító vizsgálatban a vizsgálati alanyok vagy a Prevenar 13-ból vagy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinából kaptak egyetlen adagot. Ugyanabban a vizsgálatban a felnőttek egy másik, 50-59 éves csoportja és egy másik, 18-49 éves csoportja egyetlen adag Prevenar 13-at kapott.

Az 7. táblázat a Prevenar 13-ból vagy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinából egyetlen adagot kapott 60-64 éves, illetve a Prevenar 13-ból egyetlen adagot kapott 50-59 éves alanyok OPA geometriai átlag-titereit hasonlítja össze, 1 hónappal a beadás után.

<b>7. táblázat: Az OPA geometriai átlag-titerek (GMT) a 60-64 éves, Prevenar 13-at vagy 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát (PPSV23) kapott és az 50-59 éves, Prevenar 13-at kapott felnőtteknél<sup>a,b,c</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13 a</b>	
	<b>50-59 évesek</b>	<b>60-64 évesek</b>	<b>60-64 évesek</b>	<b>50-59 évesek a</b>		<b>PPSV23-hoz</b>	
	<b>N = 350-384</b>	<b>N = 359-404</b>	<b>N = 367-402</b>	<b>60-64 évesekhez</b>		<b>viszonyítva,</b>	
				<b>viszonyítva</b>		<b>60-64 évesek</b>	
<b>Szerotípus</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95%-os CI)</b>	<b>GMR</b>	<b>(95%-os CI)</b>
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)

<b>7. táblázat: Az OPA geometriai átlag-titerek (GMT) a 60-64 éves, Prevenar 13-at vagy 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát (PPSV23) kapott és az 50-59 éves, Prevenar 13-at kapott felnőtteknél<sup>a,b,c</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13 a</b>	
	<b>50-59 évesek</b>	<b>60-64 évesek</b>	<b>60-64 évesek</b>	<b>50-59 évesek a</b>		<b>PPSV23-hoz</b>	
	<b>N = 350-384</b>	<b>N = 359-404</b>	<b>N = 367-402</b>	<b>60-64 évesekhez</b>		<b>viszonyítva,</b>	
					<b>60-64 évesek</b>		
<b>Szerotípus</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95%-os CI)</b>	<b>GMR</b>	<b>(95%-os CI)</b>
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>a</sup> A non-inferioritást úgy definiálták, hogy a geometriai átlagarány (GMR) 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határértéke nagyobb volt, mint 0,5.

<sup>b</sup> A statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb volt, mint 1.

<sup>c</sup> A 6A<sup>†</sup> szerotípus esetén, amely csak a Prevenar 13-ban van jelen, a statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb legyen, mint 2.

A két vakcinában közös 12 szerotípus esetén a 60-64 éves felnőtteknél a Prevenar 13 OPA geometriai átlag-titerek nem voltak rosszabbak (non-inferior), mint a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinára kapott OPA geometriai átlag-titerek. Kilenc szerotípus esetén az OPA-titerek bizonyítottan statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak a Prevenar 13-at kapóknál.

Az 50-59 éves felnőtteknél a Prevenar 13-ban lévő mind a 13 szerotípusra kapott OPA geometriai átlag-titer nem volt rosszabb (non-inferior), mint a Prevenar 13-ra adott válasz a 60-64 éves felnőtteknél. Kilenc szerotípus esetén az immunválasz összefüggést mutatott az életkorral, az 50-59 éves felnőttek csoportja statisztikailag szignifikánsan magasabb válaszokat mutatott, mint a 60-64 éves felnőttek csoportja.

Az összes olyan,  $\geq 50$  éves felnőttél, aki egyetlen adag Prevenar 13-at kapott, a 6A szerotípusra adott OPA-titerek lényegesen magasabbak voltak, mint az egyetlen adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kapott  $\geq 60$  éves felnőttél.

A Prevenar 13-mal történt vakcináció után egy évvel az OPA-titerek alacsonyabbak voltak az oltás után egy hónappal mértnél, ugyanakkor az összes szerotípus esetén magasabb maradt az OPA-titerek szintje, mint a kiindulási szint.

	<b>OPA geometriai átlag-titerszintek a vizsgálat megkezdésekor</b>	<b>OPA geometriai átlag-titerszintek a Prevenar 13 adása után 1 évvel</b>
50-59 éves, korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát nem kapott felnőttek	5 - 45	20 - 1234
60-64 éves, korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát nem kapott felnőttek	5 - 37	19 - 733

A 8. táblázat a Prevenar 13-ból egyetlen adagot kapott 18-49 éves alanyok OPA geometriai átlag-titereit mutatja, összehasonlítva a 60-64 éves alanyokéival, 1 hónappal a beadás után.



**8. táblázat: Az OPA geometriai átlag-titerek (GMT) a 18-49 éves és a 60-64 éves, Prevenar 13-at kapott felnőtteknél<sup>a,b</sup>**

	18-49 évesek N = 836-866	60-64 évesek N = 359-404	18-49 évesek a 60-64 évesekhez viszonyítva	
Szerotípus	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMR	(95% CI <sup>c</sup> )
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)

<sup>a</sup> A non-inferioritást úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határértéke nagyobb volt, mint 0,5.

<sup>b</sup> A statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb volt, mint 1.

<sup>c</sup> Az arányok konfidencia-intervallumai a mérések logaritmusai átlagos különbségének Student-féle t-eloszlása alapján számított konfidencia-intervallumok (CI) visszaalakításából vannak kiszámítva.

A 18-49 éves felnőtteknél a Prevenar 13-ban lévő mind a 13 szerotípusra kapott OPA geometriai átlag-titer nem volt rosszabb (non-inferior), mint a Prevenar 13-ra adott válasz a 60-64 éves felnőtteknél.

A Prevenar 13-mal történt vakcináció után egy évvel az OPA-titerek alacsonyabbak voltak az oltás után egy hónappal mértnél, ugyanakkor az összes szerotípus esetén magasabb maradt az OPA-titerek szintje, mint a kiindulási szint.

	OPA geometriai átlag-titerszintek a vizsgálat megkezdésekor	OPA geometriai átlag-titerszintek a Prevenar 13 adása után 1 évvel
18-49 éves, korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát nem kapott felnőttek	5 - 186	23 - 2948

*A 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával korábban oltott felnőttek*

A Prevenar 13-ra és a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinára adott immunválaszt egy direkt összehasonlító vizsgálatban hasonlították össze olyan,  $\geq 70$  éves felnőtteknél, akik legalább 5 évvel a vizsgálati vakcina előtt egyetlen adag pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak.

A 9. táblázat 1 hónappal a beadás után hasonlítja össze az OPA geometriai átlag-titerek az olyan, pneumococcus poliszacharid vakcinát kapott  $\geq 70$  éves felnőtteknél, akik vagy a Prevenar 13-ból vagy a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinából kaptak egyetlen adagot.

**9. táblázat - OPA geometriai átlag-titerek (GMT) az olyan, pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott  $\geq 70$  éves felnőtteknél, akik vagy Prevenar 13-at vagy 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát (PPSV23) kaptak<sup>a,b,c</sup>**

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

<sup>a</sup> A non-inferioritást úgy definiálták, hogy a geometriai átlagarány (GMR) 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határértéke nagyobb volt, mint 0,5.

<sup>a</sup> A statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb volt, mint 1.

<sup>c</sup> A 6A<sup>†</sup> szerotípus esetén, amely csak a Prevenar 13-ban van jelen, a statisztikailag szignifikánsan nagyobb választ úgy definiálták, hogy a GMR 2-oldalas 95%-os CI-ának alsó határa nagyobb legyen, mint 2.

A klinikai vizsgálat előtt legalább 5 évvel korábban pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott felnőtteknél a 12, közös szerotípus esetén a Prevenar 13-ra adott OPA geometriai átlag-titerek nem voltak rosszabbak, mint a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinára adott válaszreakciók. Továbbá, ebben a vizsgálatban a 12, közös szerotípusból 10 esetén statisztikailag szignifikánsan magasabb OPA geometriai átlag-titerekkel igazoltak. A 6A szerotípusra adott immunválasz statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt a Prevenar 13-mal, mint a 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával történt vakcináció után.

A Prevenar 13-mal történt vakcináció után 1 évvel az olyan 70 éves és idősebb felnőtteknél, akik a vizsgálatba történő belépés előtt legalább 5 évvel 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak, az OPA-titerek alacsonyabbak voltak az oltás után egy hónappal mértnél, ugyanakkor az összes szerotípus esetén magasabb maradt az OPA-titerek szintje, mint a kiindulási szint:

	<b>OPA geometriai átlag-titerszintek a vizsgálat megkezdésekor</b>	<b>OPA geometriai átlag- titerszintek a Prevenar 13 adása után 1 évvel</b>
A legalább 5 évvel korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kapott, $\geq 70$ éves felnőttek	9 - 122	18 - 381

Immunválaszok speciális populációk esetében

Az alább felsorolt betegségekben szenvedő betegek körében magasabb a pneumococcus betegség kockázata. A Prevenar 13 által kiváltott antitestszintek klinikai jelentősége ezekben a speciális populációkban nem ismert.

### *Sarlósejtes anaemia*

Egy nyílt, egykaros vizsgálatot végeztek Franciaországban, Olaszországban, Nagy-Britanniában, az Egyesült Államokban, Libanonban, Egyiptomban és Szaúd-Arábiában a Prevenar 13 két részoltásával, amelyeket 6 hónapos időközzel adtak be 158, olyan sarlósejtes anaemiában szenvedő,  $\geq 6$ - $< 18$  éves gyermeknek és serdülőnek, akiket korábban egy vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával oltottak, legalább 6 hónappal a vizsgálatba való bevonás előtt. Az első vakcináció után a Prevenar 13 az oltás előtti szintekhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb antitestszinteket váltott ki mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mérve. A második oltás után mért immunválaszok hasonlóak voltak az első oltás után mérthez. A második adag után egy évvel mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mért antitestszintek magasabbak voltak, mint a Prevenar 13 első dózisa után, kivéve a 3-as és az 5-ös szerotípus elleni IgG GMC-k, amelyek számszerűleg hasonlóak voltak.

### *A Prevenar-ra (7-valens) vonatkozó további immunogenitási adatok: sarlósejtes anaemiában szenvedő gyermekek*

A Prevenar immunogenitását egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban 49, sarlósejtes anaemiában szenvedő csecsemőnél vizsgálták. A gyermekeket Prevenar-ral oltották (3 részoltás egy-egy hónap kihagyással, 2 hónapos kortól), és ezek közül a gyermekek közül 46, 15-18 hónapos korban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát is kapott. Az alapimmunizálást követően a betegek 95,6%-ának az antitestszintje a Prevenar-ban található mind a hét szerotípus esetén legalább 0,35  $\mu\text{g/ml}$  volt. A poliszacharid vakcinációt követően megfigyelhető volt a hét szerotípussal szembeni antitest-koncentráció jelentős növekedése, ami arra enged következtetni, hogy az immunmemória jól kialakult.

### *HIV fertőzés*

#### *Pneumococcus vakcinával korábban nem oltott gyermekek és felnőttek*

Olyan HIV-fertőzött gyermekeknek és felnőtteknek, akiknél a  $\text{CD4} \geq 200$  sejt/ $\mu\text{l}$  (átlagosan 717,0 sejt/ $\mu\text{l}$ ) és a vírusterhelés  $< 50\,000$  kópia/ml (átlagosan 2090,0 kópia/ $\mu\text{l}$ ) volt, nem áll fenn aktív, AIDS-szel kapcsolatos betegség, és nem kaptak korábban pneumococcus vakcinát, adtak 3 adag Prevenar 13-at. Az általános javaslatoknak megfelelően ezután egy 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak. Az oltásokat 1 hónaponként adták. Az immunválaszt 259–270 értékelhető alanynál vizsgálták kb. 1 hónappal minden egyes Prevenar 13 részoltás után. Az első részoltás után a Prevenar 13 az oltás előtti szintekhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb antitestszinteket váltott ki mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mérve. A Prevenar 13 második és harmadik részoltása után mért immunválasz hasonló vagy magasabb volt, mint az első részoltás után mért.

#### *Korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott felnőttek*

HIV fertőzött, olyan  $\geq 18$  éves felnőttek, akik esetében a  $\text{CD4} \geq 200$  sejt/ $\mu\text{l}$  (átlagosan 609,1 sejt/ $\mu\text{l}$ ), a vírusterhelés  $< 50\,000$  kópia/ml (átlagosan 330,6 kópia/ml) volt, és nem áll fenn aktív, AIDS-szel kapcsolatos betegség, akik korábban 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát kaptak legalább 6 hónappal a vizsgálatba való bevonás előtt, 3 Prevenar 13 részoltást kaptak: a vizsgálatba való bevonáskor, majd 6 hónappal és 12 hónappal az első Prevenar 13 oltást követően. Az immunválaszt 231–255 értékelhető alanynál vizsgálták kb. 1 hónappal minden egyes Prevenar 13 részoltás után. Az első részoltás után a Prevenar 13 az oltás előtti szintekhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb antitestszinteket váltott ki mind az IgG GMC, mind az OPA GMT alapján mérve. A Prevenar 13 második és harmadik részoltása után mért immunválasz hasonló vagy magasabb volt, mint az első részoltás után mért. A vizsgálatban 162 beteg kapott egy előző adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát, 143 beteg két előző adag, 26 beteg pedig kettőnél több előző adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát. A korábban két vagy több adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinával oltott betegek hasonló immunválaszt mutattak, mint azok, akik csak egyetlen előző adagot kaptak.

## *Hemopoetikus őssejt-transzplantáció*

A  $\geq 2$  éves korban allogén hemopoetikus őssejt-transzplantációval kezelt, az alapbetegség teljes hematológiai remissziójában vagy lymphoma és myeloma esetén nagyon jó részleges remisszióban lévő gyermekek és felnőttek kaptak három adag Prevenar 13-at, legalább 1 hónapos időközökkel. Az első adagot a hemopoetikus őssejt-transzplantáció után 3–6 hónappal adták. Negyedik (emlékeztető) adag Prevenar 13-at adtak a harmadik dózis után 6 hónappal. Az általános javaslatoknak megfelelően a Prevenar 13 negyedik adagja után 1 hónappal egy adag 23-valens pneumococcus poliszacharid vakcinát adtak. Az IgG GMC alapján mért immunválaszt 168–211 értékelhető alanynál vizsgálták körülbelül 1 hónappal az oltás után. A Prevenar 13 magasabb antitestszinteket váltott ki a Prevenar 13 mindegyik adagja után. A Prevenar 13 negyedik adagja után az immunválasz szignifikánsan magasabb volt mindegyik szerotípus esetén, mint a harmadik adag után. A funkcionális antitestek titerét (OPA titer) nem vizsgálták ebben a vizsgálatban.

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Nem alkalmazható.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, egyszeri és ismételt dózistoxicitási, lokális tolerancia, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-klorid  
Szukcinilsav  
Poliszorbát 80  
2-fenoxi-etanol  
Injekcióhoz való víz

Az adjuvánsok tekintetében lásd a 2. pontot.

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év  
Az első alkalmazás után:

Felbontás után a készítmény legfeljebb 28 napig tárolható 2°C – 8 °C-on. A használatban levő gyógyszer ettől eltérő tárolásáért és a tárolás körülményeiért a felhasználó felel.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A gyógyszer felbontása utáni tárolás körülményeire vonatkozóan lásd a 6.3 pontot.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

2 ml (4 × 0,5 ml adag) szuszpenziós injekció szürke, latexmentes klórbutil gumi dugóval, lepattintható alumínium védőlappal és lepattintható polipropilén kupakkal lezárt injekciós tartályban (I. típusú üveg).

1, 5, 10, 25 vagy 50 darab csomagolásonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A tárolás során fehér üledék és tiszta felülúszó válhat láthatóvá. Ez nem jelenti a gyógyszer állagának romlását.

A vakcinát alaposan fel kell rázni, amíg homogén fehér szuszpenzióvá nem válik, és a beadás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell, hogy nem maradt-e benne feloldatlan részecske és/vagy nem változtak-e meg a fizikai jellemzői. Ne használja fel, ha a tartalma máshogy néz ki!

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. december 9.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. szeptember 18.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)  
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Írország

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

- **Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása**

A gyártási tétel hivatalos végfelszabadítása: az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

**Csomagonként 1, 10 és 50 előretöltött fecskendő, tűvel vagy tű nélkül – BLUE BOX-szal**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Prevenar 13 szuszpenziós injekció  
Pneumococcus poliszacharid konjugált vakcina (13-valens, adszorbeált)

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy adag (0,5 ml) tartalmaz:  
1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F szerotípusok poliszacharidjából 2,2 microgramm és 6B szerotípus poliszacharidjából 4,4 microgramm CRM<sub>197</sub> hordozófehérjéhez konjugálva, alumínium-foszfáthoz adszorbeálva. 1 adag (0,5 ml) 0,125 mg alumíniumot tartalmaz.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-klorid, szukcinilsav, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Szuszenziós injekció  
1×1 adag (0,5 ml) előretöltött fecskendő különálló tűvel  
1×1 adag (0,5 ml) előretöltött fecskendő tű nélkül  
10×1 adag (0,5 ml) előretöltött fecskendő különálló tűvel  
10×1 adag (0,5 ml) előretöltött fecskendő tű nélkül  
50×1 adag (0,5 ml) előretöltött fecskendő különálló tűvel  
50×1 adag (0,5 ml) előretöltött fecskendő tű nélkül

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intramuscularis alkalmazásra.  
Használat előtt felrázandó!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A Prevenar 13 legfeljebb 25°C hőmérsékleten történő tárolás mellett 4 napon keresztül stabil. Ezen időszak végén a Prevenar 13-at fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/09/590/002 – 1 darabos csomagolás különálló tüllel  
EU/1/09/590/001 – 1 darabos csomagolás tű nélkül  
EU/1/09/590/004 – 10 darabos csomagolás különálló tüllel  
EU/1/09/590/003 – 10 darabos csomagolás tű nélkül  
EU/1/09/590/006 – 50 darabos csomagolás különálló tüllel  
EU/1/09/590/005 – 50 darabos csomagolás tű nélkül

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

<Braille-írás feltüntetése alól felmentve>

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

NN:

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

**1, 5, 10, 25, 50 egyadagos injekciós üveg**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Prevenar 13 szuszpenziós injekció egyadagos injekciós üvegben  
Pneumococcus polyszacharid konjugált vakcina (13-valens, adszorbeált)

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Egy adag (0,5 ml) tartalmaz:  
1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F szerotípusok polyszacharidjából 2,2 mikrogramm és 6B szerotípus polyszacharidjából 4,4 mikrogramm CRM<sub>197</sub> hordozófehérjéhez konjugálva, alumínium-foszfáthoz adszorbeálva. 1 adag (0,5 ml) 0,125 mg alumíniumot tartalmaz.

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-klorid, szukcinilsav, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Szuszenziós injekció  
1 db egyadagos (0,5 ml) injekciós üveg  
5 db egyadagos (0,5 ml) injekciós üveg  
10 db egyadagos (0,5 ml) injekciós üveg  
25 db egyadagos (0,5 ml) injekciós üveg  
50 db egyadagos (0,5 ml) injekciós üveg

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Intramuscularis alkalmazásra.  
Használat előtt felrázandó!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Nem fagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/09/590/007 – 1 db injekciós üveg  
EU/1/09/590/008 – 5 db injekciós üveg  
EU/1/09/590/009 – 10 db injekciós üveg  
EU/1/09/590/010 – 25 db injekciós üveg  
EU/1/09/590/011 – 50 db injekciós üveg

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

<Braille-írás feltüntetése alól felmentve>

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

NN:



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

1, 5, 10, 25, 50 többadagos tartály

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Prevenar 13 szuszpenziós injekció többadagos tartályban  
Pneumococcus polyszacharid konjugált vakcina (13-valens, adszorbeált)

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy adag (0,5 ml) tartalmaz:  
1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F szerotípusok polyszacharidjából 2,2 mikrogramm és 6B szerotípus polyszacharidjából 4,4 mikrogramm CRM<sub>197</sub> hordozófehérjéhez konjugálva, alumínium-foszfáthoz adszorbeálva. 1 adag (0,5 ml) 0,125 mg alumíniumot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, szukcinilsav, polyszorbát 80, 2-fenoxi-etanol és injekcióhoz való víz

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Szuszpenziós injekció többadagos tartályban  
1 db többadagos tartály (4 × 0,5 ml adag)  
5 db többadagos tartály (tartályonként 4 × 0,5 ml adag)  
10 db többadagos tartály (tartályonként 4 × 0,5 ml adag)  
25 db többadagos tartály (tartályonként 4 × 0,5 ml adag)  
50 db többadagos tartály (tartályonként 4 × 0,5 ml adag)

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuscularis alkalmazásra.  
Használat előtt felrázandó!  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az első alkalmazás után a készítmény legfeljebb 28 napig, hűtőszekrényben tárolható.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/09/590/012 – 1 db többadagos tartályt tartalmazó csomag  
EU/1/09/590/013 – 5 db többadagos tartályt tartalmazó csomag  
EU/1/09/590/014 – 10 db többadagos tartályt tartalmazó csomag  
EU/1/09/590/015 – 25 db többadagos tartályt tartalmazó csomag  
EU/1/09/590/016 – 50 db többadagos tartályt tartalmazó csomag

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

<Braille-írás feltüntetése alól felmentve>

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:  
SN:  
NN:

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Előretöltött fecskendő

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Prevenar 13 szuszpenziós injekció  
im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt felrázandó!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

Egy adag (0,5 ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Egyadagos injekciós üveg címkéje

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Prevenar 13 szuszpenziós injekció egyadagos injekciós üvegben  
im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt felrázandó!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

Egy adag (0,5 ml)

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Többadagos tartály címkéje**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Prevenar 13 szuszpenziós injekció többadagos tartályban  
im.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Használat előtt felrázandó!

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

4 × 0,5 ml adag

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

### Prevenar 13 szuszpenziós injekció

adszorbeált Pneumococcus polyszacharid konjugált vakcina (13-valens)

**Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt az oltóanyagot az orvos kizárólag Önnek vagy az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak.
- Ha Önél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Prevenar 13 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Prevenar 13 alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Prevenar 13-at?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Prevenar 13-at tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Prevenar 13 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Prevenar 13 egy pneumococcus oltóanyag, amit:

- **6 hetes - 17 éves gyermekeknek és serdülőknek adnak** azért, hogy segítsen védelmet nyújtani az olyan betegségekkel szemben, mint az agyhártyagyulladás (meningitisz), vérmérgezés vagy baktériumok jelenléte a véráramban (bakteriémia), tüdőgyulladás (pneumónia) és fülfertőzések,
- **18 éves és annál idősebb felnőtteknek adnak** azért, hogy segítsen megelőzni az olyan betegségeket, mint a tüdőgyulladás (pneumónia), vérmérgezés (szepszis) vagy baktériumok jelenléte a véráramban (bakteriémia) és az agyhártyagyulladás (meningitisz), amiket a *Streptococcus pneumoniae* nevű baktérium 13 típusa okoz.

A Prevenar 13 a *Streptococcus pneumoniae* baktérium 13 típusával szemben nyújt védelmet, és felváltja a Prevenar-t, mely 7 típusal szemben nyújtott védelmet.

Az oltóanyag segíti a szervezet saját ellenanyag-termelését, ami megvédi Önt vagy a gyermekét ezekkel a betegségekkel szemben.

#### 2. Tudnivalók a Prevenar 13 alkalmazása előtt

##### Nem adható be a Prevenar 13

- ha Ön vagy gyermeke *allergiás (túlérzékeny)* a hatóanyagokra, a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy bármely más oltóanyagra, ami diftéria toxoidot tartalmaz.
- ha Ön vagy gyermeke magas lázzal (38°C feletti) járó súlyos fertőzésben szenved. Amennyiben ez igaz Önre vagy az Ön gyermekére, az oltást elhalasztják, amíg Ön vagy a gyermeke jobban



nem érzi magát. Egy kisebb fertőzés, mint például a megfázás, nem okozhat semmilyen problémát. Mindemellett beszéljen előbb kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az oltást megelőzően, ha Önnek vagy gyermekének

- a Prevenar vagy a Prevenar 13 bármelyik adagját követően bármilyen orvosi problémája volt vagy jelenleg is van, mint például allergiás reakciók vagy légzési problémák.
- vérékenysége van, vagy könnyen alakulnak ki véraláfutásai.
- gyengébb az immunrendszere (például HIV-fertőzés miatt), nem biztos, hogy Önnél/gyermekeénél érvényesül a Prevenar 13 minden előnye.
- már volt görcsroham, mert ilyenkor a Prevenar 13 beadása előtt lázcsillapító gyógyszer bevitelére lehet szükség. Ha az oltás beadása után gyermeke nem reagál semmire vagy görcsroham jelentkezik nála, azonnal forduljon a kezelőorvoshoz. Lásd még a 4. pontot.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az oltás beadása előtt, ha gyermeke nagyon korán (28. gestációs hétre vagy korábban) született, mert az oltás beadása után 2-3 nappal a levegővételek közt a normálnál nagyobb szünetek alakulhatnak ki. Lásd 4. pont.

Ahogy más oltások, a Prevenar 13 sem véd meg minden beoltott személyt a megbetegedéstől.

A Prevenar 13 gyermekeknél csak olyan fülfertőzések ellen nyújt védelmet, amelyeket a vakcinában található *Streptococcus pneumoniae* típusok okozzák. Más, fülfertőzést okozó kórokozók ellen nem nyújt védelmet.

### **Egyéb gyógyszerek és a Prevenar 13**

Kezelőorvosa kérheti Öntől, hogy adjon paracetamolt vagy egyéb lázcsillapító hatású gyógyszert gyermekének a Prevenar 13 beadását megelőzően. Ez segít a Prevenar 13 egyes mellékhatásainak enyhítésében.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, vagy ha Ön vagy gyermeke nemrégiben bármilyen egyéb oltást kapott.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Prevenar 13 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a 4. „Lehetséges mellékhatások” című pontban leírt hatások némelyike átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Prevenar 13 nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### 3. Hogyan kell alkalmazni a Prevenar 13-at?

A kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az oltóanyag ajánlott adagját (0,5 ml) adja be az Ön váll- vagy a gyermeke váll- vagy combizmába.

#### 6 hetes-6 hónapos korú csecsemők

Gyermekeének általában három alap-, majd egy emlékeztető oltást kell kapnia.

- Az első oltás 6 hetes kortól beadható.
- Az oltások legalább egy hónapos különbséggel kerülnek beadásra.
- A negyedik (emlékeztető) oltást 11-15 hónapos kor között fogják beadni.
- Tájékoztatni fogják Önt arról, hogy mikor kell gyermekét visszavinnie a következő oltásra.

Az Ön országában érvényes hivatalos ajánlásoknak megfelelően alternatív oltási rendet is alkalmazhat kezelőorvosa. További információkért forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez!

#### Koraszülött csecsemők

Az Ön gyermeke először egy három injekcióból álló sorozatot fog kapni. Az első injekció legkorábban 6 hetes korban adható be, és az oltások között legalább 1 hónapnak kell eltelnie. 11 és 15 hónapos kor között gyermeke egy negyedik (emlékeztető) oltást fog kapni.

#### 7 hónaposnál idősebb, korábban nem oltott csecsemők, gyermekek és serdülők

**7-11 hónapos** csecsemőknek két injekciót kell kapniuk. Az oltások legalább egy hónapos különbséggel kerülnek beadásra. A harmadik oltást a második életév során adják majd be.

**12-23 hónapos** gyermekeknek két injekciót kell kapniuk. Az oltások legalább két hónapos különbséggel kerülnek beadásra.

**2-17 éves** gyermekeknek egy injekciót kell kapniuk.

#### Csecsemők, gyermekek és serdülők, akiket korábban Prevenar-ral oltottak

Korábban Prevenar-ral oltott csecsemők és gyermekek kaphatnak Prevenar 13-at az oltási sor befejezéseként.

**1-5 éves** gyermekeknél, akiket korábban Prevenar-ral oltottak, a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fog javaslatot tenni, hogy hány darab Prevenar 13 injekciót kell kapniuk.

**6-17 éves** gyermekeknek és serdülőknek egy oltást kell kapniuk.

Fontos, hogy kövesse a kezelőorvos, gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek utasításait, és hogy gyermeke a teljes oltási sorozatot megkapja.

Ha elfelejt a megadott időpontban jelentkezni, kérjen tanácsot kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

#### Felnőttek

A felnőtteknek egy injekciót kell kapniuk.

Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha korábban már kapott pneumococcus oltóanyagot.

Ha bármilyen további kérdése van a Prevenar 13 alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### Speciális betegcsoportok

A pneumococcus fertőzés szempontjából magasabb kockázatúnak tekinthető betegek (például akik sarlósejtes vérszegénységben vagy HIV-fertőzésben szenvednek), beleértve azokat is, akik korábban kaptak 23-valens pneumococcus poliszacharid oltást, legalább egy adag Prevenar 13-at kaphatnak.

A vérképző őssejtek átültetésével kezelt személyek három injekciót kaphatnak, az elsőt az átültetés után 3–6 hónappal, utána az oltások között legalább 1 hónapos időközökkel. Javasolt egy negyedik (emlékeztető) injekció 6 hónappal a harmadik injekció után.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden védőoltás, így a Prevenar 13 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **A következő mellékhatásokat a Prevenar 13 alkalmazása kapcsán csecsemőknél és gyermekeknél (6 hetes és 5 éves kor között) jelezték:**

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 oltásból egynél több esetben előfordulhat):

- Étvágycsökkenés
- Láz; ingerlékenység; fájdalom, érzékenység, pirosság, duzzanat vagy keményebb terület az oltás beadási helyén; aluszékonyság ; nyugtalan alvás
- Pirosság, keményebb terület vagy , 2,5-7,0 cm-es duzzanat az oltás beadási helye körül [az emlékeztető oltás után és idősebb (2–5 éves) gyermekeknél]

**Gyakori mellékhatások** (10 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Hányás; hasmenés
- 39°C feletti láz; nyomásérzékenység az oltás beadási helyén, ami zavarja a mozgást, pirosság, keményebb terület vagy duzzanat az oltás beadási helye körül 2,5 cm-7,0 cm-es sugárban (az első injekció beadása után).
- Bőrkiütés

**Nem gyakori mellékhatások** (100 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Görcsök, beleértve a magas láz okozta görcsöt is
- Csalánkiütés vagy csalánkiütéshez hasonló bőrkiütés
- Pirosság, duzzanat vagy 7 cm-esnél nagyobb keményebb terület az oltás beadási helyén; sírás

**Ritka mellékhatások** (1000 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Ájulás vagy sokszerű állapot (izomtónus csökkenés csökkent válaszkészséggel)
- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az arc/ajkak duzzanatát, nehézlégzést
- Kipirulás

**A következő mellékhatásokat a Prevenar 13 alkalmazása kapcsán gyermekeknél és serdülőknél (6-17 éves korúak) jelezték:**

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 oltásból egynél több esetben előfordulhat):

- Csökkent étvágy
- Ingerlékenység; fájdalom, érzékenység, pirosság, duzzanat vagy keményebb terület az oltás beadási helyén; aluszékonyság; nyugtalan alvás; érzékenység az oltás beadási helyén, amely korlátozhatja a mozgást

**Gyakori mellékhatások** (10 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Fejfájások
- Hányás, hasmenés
- Bőrkiütés, csalánkiütés vagy csalánkiütésszerű bőrkiütés
- Láz

A HIV-fertőzésben vagy sarlósejtes vérszegénységben szenvedő vagy a vérképző őssejtek átültetésével kezelt gyermekeknél és serdülőknél hasonló mellékhatások léptek fel, azonban a fejfájás, a hányás, a hasmenés, a láz, a kimerültség, az ízületi és izomfájdalom nagyon gyakori volt.

**A következőkben felsorolt mellékhatásokat a Prevenar 13 forgalomba hozatalát követően tapasztalták csecsemőknél és legfeljebb 5 éves gyermekeknél:**

- Súlyos allergiás reakció, beleértve a sokkot (a keringés összeomlása); angioödéma (ajkak, arc vagy torok duzzanata).
- Csalánkiütés (urtikária), bőrpír és irritáció (dermatitisz), valamint viszketés (pruritusz) az oltás beadási helyén; kipirulás.
- Nyirokcsomó duzzanat (limfadenopátia) az oltás beadási helyének környékén, például a hónaljban vagy a lágyékban.
- Bőrkiütés, mely piros foltokat okoz (eritéma multiforme).

Éretlen (a terhesség 28. hetében vagy az előtt született) koraszülötteknél az oltást követő két-három napig felléphet olyan jelenség, mely során a normálisnál hosszabb időközök telhetnek el két lélegzetvétel között.

**A következő mellékhatásokat a Prevenar 13 alkalmazása kapcsán felnőtteknél jelezték:**

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 oltásból egynél több esetben előfordulhat):

- Étvágycsökkenés, fejfájás, hasmenés; hányás (a 18-49 éveseknél)
- Hidegrázás, fáradtság, bőrkiütés, fájdalom, pirosság, duzzanat vagy keményebb terület vagy nyomásérzékenység az oltás helyén, ami zavarja a kar mozgását (erős fájdalom vagy nyomásérzékenység az oltás helyén a 18-39 éveseknél, és a karmozgás súlyos korlátozottsága a 18-39 éveseknél).
- Súlyosbodó vagy újonnan kialakuló fájdalom az ízületeiben, súlyosbodó vagy újonnan kialakuló fájdalom az izmaiban.
- Láz (a 18-29 éveseknél)

**Gyakori mellékhatások** (10 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Hányás (50 éveseknél és idősebbeknél), láz (30 éveseknél és idősebbeknél).

**Nem gyakori mellékhatások** (100 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Hányinger.
- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az arc/ajkak duzzanatát, nehézlégzést is.
- Nyirokcsomó duzzanat (limfadenopátia) az oltás helyének környékén, például a hónaljban.

A HIV-fertőzésben szenvedő felnőtteknél hasonló mellékhatások jelentkeztek, de a láz és a hányás nagyon gyakori, a hányinger pedig gyakori volt.

A vércépző őssejtek átültetésével kezelt felnőtteknél hasonló mellékhatások jelentkeztek, de a láz és a hányás nagyon gyakori volt.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Prevenar 13-at tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:, Felh. :) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A Prevenar 13 legfeljebb 25°C hőmérsékleten történő tárolás mellett 4 napon keresztül stabil. Ezen időszak végén a Prevenar 13-at fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni. Ezek az adatok az egészségügyi szakemberek tájékoztatására szolgálnak, a tárolási hőmérséklettől való átmeneti eltérések esetére.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Prevenar 13?**

A készítmény hatóanyagai poliszacharid–CRM<sub>197</sub> –konjugátumok, amelyek az alábbiakból állnak:

- 2,2 mikrogramm 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F és 23F szerotípusú poliszacharid
- 4,4 mikrogramm 6B szerotípusú poliszacharid

Körülbelül 32 mikrogramm CRM<sub>197</sub> hordozófehérjét és 0,125 mg alumíniumot tartalmaz adagonként (0,5 ml).

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, borostyánkősav, poliszorbát 80 és az injekcióhoz való víz.

## Milyen a Prevenar 13 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az oltóanyag szuszpenziós injekció formájában, egyadagos (0,5 ml-es) előretöltött fecskendőben kapható.

1, 10 és 50 darab csomagolásonként tüllel vagy a nélkül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

Gyártó:

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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  
Тел: +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 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

---

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

A tárolás során fehér üledék és tiszta felülúszó válhat láthatóvá. Ez nem jelenti a gyógyszer állagának romlását.

A beadás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell, hogy nem maradt-e benne feloldatlan részecske és/vagy nem változtak-e meg a fizikai jellemzői. Ne használja fel, ha a fecskendő tartalma máshogy néz ki!

A levegő eltávolítása előtt alaposan fel kell rázni, amíg homogén fehér szuszpenzióvá nem válik!

A fecskendőben lévő teljes mennyiség beadandó!

A Prevenar 13 csak intramuscularisan használható. Ne alkalmazza intravascularisan!

A Prevenar 13-at tilos más oltóanyagokkal egy fecskendőbe összeszívní!

A Prevenar 13 beadható más gyermekkori védőoltásokkal egyidőben, ebben az esetben a különböző vakcinákat mindig különböző oltási helyekre kell beadni.

A Prevenar 13 az 50 éves vagy annál idősebb felnőtteknek beadható a trivalens vagy kvadrivalens inaktivált influenza oltással egyidőben.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.



## Betegájékoztató: információk a felhasználó számára

### Prevenar 13 szuszpenziós injekció egyadagos injekciós üvegben adszorbeált Pneumococcus polyszacharid konjugált vakcina (13-valens)

**Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt az oltóanyagot az orvos kizárólag Önnek vagy az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak.
- Ha Önél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

3. Milyen típusú gyógyszer a Prevenar 13 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
4. Tudnivalók a Prevenar 13 alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Prevenar 13-at?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Prevenar 13-at tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Prevenar 13 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Prevenar 13 egy pneumococcus oltóanyag, amit:

- **6 hetes - 17 éves gyermekeknek és serdülőknek adnak** azért, hogy segítsen védelmet nyújtani az olyan betegségekkel szemben, mint az agyhártyagyulladás (meningitisz), vérmérgezés vagy baktériumok jelenléte a véráramban (bakteriémia), tüdőgyulladás (pneumónia) és fülfertőzések,
- **18 éves és annál idősebb felnőtteknek adnak** azért, hogy segítsen megelőzni az olyan betegségeket, mint a tüdőgyulladás (pneumónia), vérmérgezés (szepszis) vagy baktériumok jelenléte a véráramban (bakteriémia) és az agyhártyagyulladás (meningitisz), amiket a *Streptococcus pneumoniae* nevű baktérium 13 típusa okoz.

A Prevenar 13 a *Streptococcus pneumoniae* baktérium 13 típusával szemben nyújt védelmet, és felváltja a Prevenar-t, mely 7 típusal szemben nyújtott védelmet.

Az oltóanyag segíti a szervezet saját ellenanyag-termelését, ami megvédi Önt vagy a gyermekét ezekkel a betegségekkel szemben.

#### 2. Tudnivalók a Prevenar 13 alkalmazása előtt

##### Nem adható be a Prevenar 13

- ha Ön vagy gyermeke *allergiás (túlérzékeny)* a hatóanyagokra, a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy bármely más oltóanyagra, ami diftéria toxoidot tartalmaz.
- ha Ön vagy gyermeke magas lázzal (38°C feletti) járó súlyos fertőzésben szenved. Amennyiben ez igaz Önre vagy az Ön gyermekére, az oltást elhalasztják, míg Ön vagy a gyermeke jobban

nem érzi magát. Egy kisebb fertőzés, mint például a megfázás, nem okozhat semmilyen problémát. Mindemellett beszéljen előbb kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az oltást megelőzően, ha Önnek vagy gyermekének

- a Prevenar vagy a Prevenar 13 bármelyik adagját követően bármilyen orvosi problémája volt vagy jelenleg is van, mint például allergiás reakciók vagy légzési problémák.
- vérékenysége van, vagy könnyen alakulnak ki véraláfutásai.
- gyengébb az immunrendszere (például HIV-fertőzés miatt), nem biztos, hogy Önnél/gyermekeknél érvényesül a Prevenar 13 minden előnye.
- már volt görcsroham, mert ilyenkor a Prevenar 13 beadása előtt lázcsillapító gyógyszer bevételére lehet szükség. Ha az oltás beadása után gyermeke nem reagál semmire vagy görcsroham jelentkezik nála, azonnal forduljon a kezelőorvoshoz. Lásd még a 4. pontot.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az oltás beadása előtt, ha gyermeke nagyon korán (28. gestációs hétre vagy korábban) született, mert az oltás beadása után 2-3 nappal a levegővételek közt a normálnál nagyobb szünetek alakulhatnak ki. Lásd 4. pont.

Ahogy más oltások, a Prevenar 13 sem véd meg minden beoltott személyt a megbetegedéstől.

A Prevenar 13 gyermekeknél csak olyan fülfertőzések ellen nyújt védelmet, amelyeket a vakcinában található *Streptococcus pneumoniae* típusok okozzák. Más, fülfertőzést okozó kórokozók ellen nem nyújt védelmet.

### **Egyéb gyógyszerek és a Prevenar 13**

Kezelőorvosa kérheti Öntől, hogy adjon paracetamolt vagy egyéb lázcsillapító hatású gyógyszert gyermekének a Prevenar 13 beadását megelőzően. Ez segít a Prevenar 13 egyes mellékhatásainak enyhítésében.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, vagy ha Ön vagy gyermeke nemrégiben bármilyen egyéb oltást kapott.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Prevenar 13 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a 4. „Lehetséges mellékhatások” című pontban leírt hatások némelyike átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Prevenar 13 nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### 3. Hogyan kell alkalmazni a Prevenar 13-at?

A kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az oltóanyag ajánlott adagját (0,5 ml) adja be az Ön váll- vagy a gyermeke váll- vagy combizmába.

#### 6 hetes-6 hónapos korú csecsemők

Gyermekének általában három alap-, majd egy emlékeztető oltást kell kapnia.

- Az első oltás 6 hetes kortól beadható.
- Az oltások legalább egy hónapos különbséggel kerülnek beadásra.
- A negyedik (emlékeztető) oltást 11-15 hónapos kor között fogják beadni.
- Tájékoztatni fogják Önt arról, hogy mikor kell gyermekét visszavinnie a következő oltásra.

Az Ön országában érvényes hivatalos ajánlásoknak megfelelően alternatív oltási rendet is alkalmazhat kezelőorvosa. További információkért forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez!

#### Koraszülött csecsemők

Az Ön gyermeke először egy három injekcióból álló sorozatot fog kapni. Az első injekció legkorábban 6 hetes korban adható be, és az oltások között legalább 1 hónapnak kell eltelnie. 11 és 15 hónapos kor között gyermeke egy negyedik (emlékeztető) oltást fog kapni.

#### 7 hónaposnál idősebb, korábban nem oltott csecsemők, gyermekek és serdülők

**7-11 hónapos** csecsemőknek két injekciót kell kapniuk. Az oltások legalább egy hónapos különbséggel kerülnek beadásra. A harmadik oltást a második életév során adják majd be.

**12-23 hónapos** gyermekeknek két injekciót kell kapniuk. Az oltások legalább két hónapos különbséggel kerülnek beadásra.

**2-17 éves** gyermekeknek egy injekciót kell kapniuk.

#### Csecsemők, gyermekek és serdülők, akiket korábban Prevenar-ral oltottak

Korábban Prevenar-ral oltott csecsemők és gyermekek kaphatnak Prevenar 13-at az oltási sor befejezéseként.

**1-5 éves** korú gyermekeknél, akiket korábban Prevenar-ral oltottak, a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fog javaslatot tenni, hogy hány darab Prevenar 13 injekciót kell kapniuk.

**6-17 éves** gyermekeknek és serdülőknek egy oltást kell kapniuk.

Fontos, hogy kövesse a kezelőorvos, gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait, és hogy gyermeke a teljes oltási sorozatot megkapja.

Ha elfelejt a megadott időpontban jelentkezni, kérjen tanácsot kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

#### Felnőttek

A felnőtteknek egy injekciót kell kapniuk.

Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha korábban már kapott pneumococcus oltóanyagot.

Ha bármilyen további kérdése van a Prevenar 13 alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### Speciális betegcsoportok

A pneumococcus fertőzés szempontjából magasabb kockázatúnak tekinthető betegek (például akik sarlósejtes vérszegénységben vagy HIV-fertőzésben szenvednek), beleértve azokat is, akik korábban kaptak 23-valens pneumococcus poliszacharid oltást, legalább egy adag Prevenar 13-at kaphatnak.

A vérképző őssejtek átültetésével kezelt személyek három injekciót kaphatnak, az elsőt az átültetés után 3–6 hónappal, utána az oltások között legalább 1 hónapos időközökkel. Javasolt egy negyedik (emlékeztető) injekció 6 hónappal a harmadik injekció után.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden védőoltás, így a Prevenar 13 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**A következő mellékhatásokat a Prevenar 13 alkalmazása kapcsán csecsemőknél és gyermekeknél (6 hetes és 5 éves kor között) jelezték:**

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 oltásból egynél több esetben előfordulhat):

- Étvágycsökkenés
- Láz; ingerlékenység; fájdalom, érzékenység, pirosság, duzzanat vagy keményebb terület az oltás beadási helyén; aluszékonyság ; nyugtalan alvás
- Pirosság, keményebb terület vagy , 2,5-7,0 cm-es duzzanat az oltás beadási helye körül [az emlékeztető oltás után és idősebb (2–5 éves) gyermekeknél]

**Gyakori mellékhatások** (10 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Hányás; hasmenés
- 39°C feletti láz; nyomásérzékenység az oltás beadási helyén, ami zavarja a mozgást, pirosság, keményebb terület vagy duzzanat az oltás beadási helye körül 2,5 cm-7,0 cm-es sugárban (az első injekció beadása után).
- Bőrkiütés

**Nem gyakori mellékhatások** (100 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Görcsök, beleértve a magas láz okozta görcsöt is
- Csalánkiütés, csalánkiütéshez hasonló bőrkiütés
- Pirosság, duzzanat vagy 7 cm-esnél nagyobb keményebb terület az oltás beadási helyén; sírás

**Ritka mellékhatások** (1000 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Ájulás vagy sokszerű állapot (izomtónus csökkenés csökkent válaszkészséggel)
- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az arc/ajkak duzzanatát, nehézlégzést

**A következő mellékhatásokat a Prevenar 13 alkalmazása kapcsán gyermekeknél és serdülőknél (6-17 éves korúak) jelezték:**

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 oltásból egynél több esetben előfordulhat):

- Csökkent étvágy
- Ingerlékenység; fájdalom, érzékenység, pirosság, duzzanat vagy keményebb terület az oltás beadási helyén; aluszékonyság; nyugtalan alvás; érzékenység az oltás beadási helyén, amely

korlátozhatja a mozgást

**Gyakori mellékhatások** (10 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Fejfájások
- Hányás, hasmenés
- Bőrkiütés, csalánkiütés vagy csalánkiütésszerű bőrkiütés
- Láz

A HIV-fertőzésben vagy sarlósejtes vérszegénységben szenvedő vagy a vérképző őssejtek átültetésével kezelt gyermekeknél és serdülőknél hasonló mellékhatások léptek fel, azonban a fejfájás, a hányás, a hasmenés, a láz, a kimerültség, az ízületi és izomfájdalom nagyon gyakori volt.

**A következőkben felsorolt mellékhatásokat a Prevenar 13 forgalomba hozatalát követően tapasztalták csecsemőknél és legfeljebb 5 éves gyermekeknél:**

- Súlyos allergiás reakció, beleértve a sokkot (a keringés összeomlása); angioödéma (ajkak, arc vagy torok duzzanata).
- Csalánkiütés (urtikária), bőrpír és irritáció (dermatitisz), valamint viszketés (pruritusz) az oltás beadási helyén; kipirulás.
- Nyirokcsomó duzzanat (limfadenopátia) az oltás beadási helyének környékén, például a hónaljban vagy a lágyékban.
- Bőrkiütés, mely piros foltokat okoz (eritéma multiforme).

Éretlen (a terhesség 28. hetében vagy az előtt született) koraszülötteknél az oltást követő két-három napig felléphet olyan jelenség, mely során a normálisnál hosszabb időközök telhetnek el két lélegzetvétel között.

**A következő mellékhatásokat a Prevenar 13 alkalmazása kapcsán felnőtteknél jelezték:**

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 oltásból egynél több esetben előfordulhat):

- Étvágycsökkenés, fejfájás, hasmenés; hányás (a 18-49 éveseknél)
- Hidegrázás, fáradtság, bőrkiütés, fájdalom, pirosság, duzzanat vagy keményebb terület vagy nyomásérzékenység az oltás helyén, ami zavarja a kar mozgását (erős fájdalom vagy nyomásérzékenység az oltás helyén a 18-39 éveseknél, és a karmozgás súlyos korlátozottsága a 18-39 éveseknél).
- Súlyosbodó vagy újonnan kialakuló fájdalom az ízületeiben, súlyosbodó vagy újonnan kialakuló fájdalom az izmaiban.
- Láz (a 18-29 éveseknél)

**Gyakori mellékhatások** (10 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Hányás (50 éveseknél és idősebbeknél), láz (30 éveseknél és idősebbeknél).

**Nem gyakori mellékhatások** (100 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Hányinger.
- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az arc/ajkak duzzanatát, nehézlégzést.
- Nyirokcsomó duzzanat (limfadenopátia) az oltás helyének környékén, például a hónaljban.

A HIV-fertőzésben szenvedő felnőtteknél hasonló mellékhatások jelentkeztek, de a láz és a hányás nagyon gyakori, a hányinger pedig gyakori volt.

A vérképző őssejtek átültetésével kezelt felnőtteknél hasonló mellékhatások jelentkeztek, de a láz és a

hányás nagyon gyakori volt.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Prevenar 13-at tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:, Felh.:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.  
Nem fagyasztható!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Prevenar 13?**

A készítmény hatóanyagai poliszacharid–CRM<sub>197</sub> –konjugátumok, amelyek az alábbiakból állnak:

- 2,2 mikrogramm 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F és 23F szerotípusú poliszacharid
- 4,4 mikrogramm 6B szerotípusú poliszacharid

Körülbelül 32 µg CRM<sub>197</sub> hordozófehérjét és 0,125 mg alumíniumot tartalmaz adagonként (0,5 ml).

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, borostyánkősav, poliszorbát 80 és az injekcióhoz való víz.

### **Milyen a Prevenar 13 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az oltóanyag szuszpenziós injekció formájában, egyadagos (0,5 ml-es) injekciós üvegben kapható. 1, 5, 10, 25 vagy 50 darab injekciós üveg csomagolásonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**  
Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

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

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

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

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

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

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

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

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

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

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

**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 Innivations 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

**Latvija**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

---

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

A tárolás során fehér üledék és tiszta felülúszó válhat láthatóvá. Ez nem jelenti a gyógyszer állagának romlását.

A beadás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell, hogy nem maradt-e benne feloldatlan részecske és/vagy nem változtak-e meg a fizikai jellemzői. Ne használja fel, ha a fecskendő tartalma máshogy néz ki!

Alkalmazás előtt alaposan fel kell rázni, amíg homogén fehér szuszpenzióvá nem válik!

A fecskendőben lévő teljes mennyiség beadandó!

A Prevenar 13 csak intramuscularisan használható. Ne alkalmazza intravascularisan!

A Prevenar 13-at tilos más oltóanyagokkal egy fecskendőbe összeszívní!

A Prevenar 13 beadható más gyermekkori védőoltásokkal egyidőben, ebben az esetben a különböző vakcinákat mindig különböző oltási helyekre kell beadni.

A Prevenar 13 az 50 éves vagy annál idősebb felnőtteknek beadható a trivalens vagy kvadrivalens inaktivált influenza oltással egyidőben.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.



## Betegájékoztató: információk a felhasználó számára

### Prevenar 13 szuszpenziós injekció többadagos tartályban adszorbeált Pneumococcus polyszacharid konjugált vakcina (13-valens)

**Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja ezt a vakcinát, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt az oltóanyagot az orvos kizárólag Önnek vagy az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak.
- Ha Önél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

5. Milyen típusú gyógyszer a Prevenar 13 és milyen betegségek esetén alkalmazható?
6. Tudnivalók a Prevenar 13 alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Prevenar 13-at?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Prevenar 13-at tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Prevenar 13 és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Prevenar 13 egy pneumococcus oltóanyag, amit:

- **6 hetes - 17 éves gyermekeknek és serdülőknek adnak** azért, hogy segítsen védelmet nyújtani az olyan betegségekkel szemben, mint az agyhártyagyulladás (meningitisz), vérmérgezés vagy baktériumok jelenléte a véráramban (bakteriémia), tüdőgyulladás (pneumónia) és fülfertőzések,
- **18 éves és annál idősebb felnőtteknek adnak** azért, hogy segítsen megelőzni az olyan betegségeket, mint a tüdőgyulladás (pneumónia), vérmérgezés (szepszis) vagy baktériumok jelenléte a véráramban (bakteriémia) és az agyhártyagyulladás (meningitisz), amiket a *Streptococcus pneumoniae* nevű baktérium 13 típusa okoz.

A Prevenar 13 a *Streptococcus pneumoniae* baktérium 13 típusával szemben nyújt védelmet, és felváltja a Prevenar-t, mely 7 típusal szemben nyújtott védelmet.

Az oltóanyag segíti a szervezet saját ellenanyag-termelését, ami megvédi Önt vagy a gyermekét ezekkel a betegségekkel szemben.

#### 2. Tudnivalók a Prevenar 13 alkalmazása előtt

##### Nem adható be a Prevenar 13

- ha Ön vagy gyermeke *allergiás (túlérzékeny)* a hatóanyagokra, a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére vagy bármely más oltóanyagra, ami diftéria toxoidot tartalmaz.
- ha Ön vagy gyermeke magas lázzal (38°C feletti) járó súlyos fertőzésben szenved. Amennyiben ez igaz Önre vagy az Ön gyermekére, az oltást elhalasztják, amíg Ön vagy a gyermeke jobban

nem érzi magát. Egy kisebb fertőzés, mint például a megfázás, nem okozhat semmilyen problémát. Mindemellett beszéljen előbb kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az oltást megelőzően, ha Önnek vagy gyermekének

- a Prevenar vagy a Prevenar 13 bármelyik adagját követően bármilyen orvosi problémája volt vagy jelenleg is van, mint például allergiás reakciók vagy légzési problémák.
- vérékenysége van, vagy könnyen alakulnak ki véraláfutásai.
- gyengébb az immunrendszere (például HIV-fertőzés miatt), nem biztos, hogy Önnél/gyermekeknél érvényesül a Prevenar 13 minden előnye.
- már volt görcsroham, mert ilyenkor a Prevenar 13 beadása előtt lázcsillapító gyógyszer bevételére lehet szükség. Ha az oltás beadása után gyermeke nem reagál semmire vagy görcsroham jelentkezik nála, azonnal forduljon a kezelőorvoshoz. Lásd még a 4. pontot.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az oltás beadása előtt, ha gyermeke nagyon korán (28. gestációs hétre vagy korábban) született, mert az oltás beadása után 2-3 nappal a levegővételek közt a normálnál nagyobb szünetek alakulhatnak ki. Lásd 4. pont.

Ahogy más oltások, a Prevenar 13 sem véd meg minden beoltott személyt a megbetegedéstől.

A Prevenar 13 gyermekeknél csak olyan fülfertőzések ellen nyújt védelmet, amelyeket a vakcinában található *Streptococcus pneumoniae* típusok okozzák. Más, fülfertőzést okozó kórokozók ellen nem nyújt védelmet.

### **Egyéb gyógyszerek és a Prevenar 13**

Kezelőorvosa kérheti Öntől, hogy adjon paracetamolt vagy egyéb lázcsillapító hatású gyógyszert gyermekének a Prevenar 13 beadását megelőzően. Ez segít a Prevenar 13 egyes mellékhatásainak enyhítésében.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, vagy ha Ön vagy gyermeke nemrégiben bármilyen egyéb oltást kapott.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Prevenar 13 nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a 4. „Lehetséges mellékhatások” című pontban leírt hatások némelyike átmenetileg befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Prevenar 13 nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### 3. Hogyan kell alkalmazni a Prevenar 13-at?

A kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az oltóanyag ajánlott adagját (0,5 ml) adja be az Ön váll- vagy a gyermeke váll- vagy combizmába.

#### 6 hetes-6 hónapos korú csecsemők

Gyermekének általában három alap-, majd egy emlékeztető oltást kell kapnia.

- Az első oltás 6 hetes kortól beadható.
- Az oltások legalább egy hónapos különbséggel kerülnek beadásra.
- A negyedik (emlékeztető) oltást 11-15 hónapos kor között fogják beadni.
- Tájékoztatni fogják Önt arról, hogy mikor kell gyermekét visszavinnie a következő oltásra.

Az Ön országában érvényes hivatalos ajánlásoknak megfelelően alternatív oltási rendet is alkalmazhat kezelőorvosa. További információkért forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez!

#### Koraszülött csecsemők

Az Ön gyermeke először egy három injekcióból álló sorozatot fog kapni. Az első injekció legkorábban 6 hetes korban adható be, és az oltások között legalább 1 hónapnak kell eltelnie. 11 és 15 hónapos kor között gyermeke egy negyedik (emlékeztető) oltást fog kapni.

#### 7 hónaposnál idősebb, korábban nem oltott csecsemők, gyermekek és serdülők

**7-11 hónapos** csecsemőknek két injekciót kell kapniuk. Az oltások legalább egy hónapos különbséggel kerülnek beadásra. A harmadik oltást a második életév során adják majd be.

**12-23 hónapos** gyermekeknek két injekciót kell kapniuk. Az oltások legalább két hónapos különbséggel kerülnek beadásra.

**2-17 éves** gyermekeknek egy injekciót kell kapniuk.

#### Csecsemők, gyermekek és serdülők, akiket korábban Prevenar-ral oltottak

Korábban Prevenar-ral oltott csecsemők és gyermekek kaphatnak Prevenar 13-at az oltási sor befejezéseként.

**1-5 éves** korú gyermekeknél, akiket korábban Prevenar-ral oltottak, a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fog javaslatot tenni, hogy hány darab Prevenar 13 injekciót kell kapniuk.

**6-17 éves** gyermekeknek és serdülőknek egy oltást kell kapniuk.

Fontos, hogy kövesse a kezelőorvos, gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításait, és hogy gyermeke a teljes oltási sorozatot megkapja.

Ha elfelejt a megadott időpontban jelentkezni, kérjen tanácsot kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

#### Felnőttek

A felnőtteknek egy injekciót kell kapniuk.

Mondja el kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha korábban már kapott pneumococcus oltóanyagot.

Ha bármilyen további kérdése van a Prevenar 13 alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet.

#### Speciális betegcsoportok

A pneumococcus fertőzés szempontjából magasabb kockázatúnak tekinthető betegek (például akik sarlósejtes vérszegénységben vagy HIV-fertőzésben szenvednek), beleértve azokat is, akik korábban kaptak 23-valens pneumococcus poliszacharid oltást, legalább egy adag Prevenar 13-at kaphatnak.

A vérképző őssejtek átültetésével kezelt személyek három injekciót kaphatnak, az elsőt az átültetés után 3–6 hónappal, utána az oltások között legalább 1 hónapos időközökkel. Javasolt egy negyedik (emlékeztető) injekció 6 hónappal a harmadik injekció után.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden védőoltás, így a Prevenar 13 is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**A következő mellékhatásokat a Prevenar 13 alkalmazása kapcsán csecsemőknél és gyermekeknél (6 hetes és 5 éves kor között) jelezték:**

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 oltásból egynél több esetben előfordulhat):

- Étvágycsökkenés
- Láz; ingerlékenység; fájdalom, érzékenység, pirosság, duzzanat vagy keményebb terület az oltás beadási helyén; aluszékonyság ; nyugtalan alvás
- Pirosság, keményebb terület vagy , 2,5-7,0 cm-es duzzanat az oltás beadási helye körül [az emlékeztető oltás után és idősebb (2–5 éves) gyermekeknél]

**Gyakori mellékhatások** (10 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Hányás; hasmenés
- 39°C feletti láz; nyomásérzékenység az oltás beadási helyén, ami zavarja a mozgást, pirosság, keményebb terület vagy duzzanat az oltás beadási helye körül 2,5 cm-7,0 cm-es sugárban (az első injekció beadása után).
- Bőrkiütés

**Nem gyakori mellékhatások** (100 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Görcsök, beleértve a magas láz okozta görcsöt is
- Csalánkiütés, csalánkiütéshez hasonló bőrkiütés
- Pirosság, duzzanat vagy 7 cm-esnél nagyobb keményebb terület az oltás beadási helyén; sírás

**Ritka mellékhatások** (1000 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Ájulás vagy sokszerű állapot (izomtónus csökkenés csökkent válaszkészséggel)
- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az arc/ajkak duzzanatát, nehézlégzést

**A következő mellékhatásokat a Prevenar 13 alkalmazása kapcsán gyermekeknél és serdülőknél (6-17 éves korúak) jelezték:**

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 oltásból egynél több esetben előfordulhat):

- Csökkent étvágy

- Ingerlékenység; fájdalom, érzékenység, pirosság, duzzanat vagy keményebb terület az oltás beadási helyén; aluszékonyság; nyugtalan alvás; érzékenység az oltás beadási helyén, amely korlátozhatja a mozgást

**Gyakori mellékhatások** (10 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Fejfájások
- Hányás, hasmenés
- Bőrkiütés, csalánkiütés vagy csalánkiütésszerű bőrkiütés
- Láz

A HIV-fertőzésben vagy sarlósejtes vérszegénységben szenvedő vagy a vérképző őssejtek átültetésével kezelt gyermekeknél és serdülőknél hasonló mellékhatások léptek fel, azonban a fejfájás, a hányás, a hasmenés, a láz, a kimerültség, az ízületi és izomfájdalom nagyon gyakori volt.

**A következőkben felsorolt mellékhatásokat a Prevenar 13 forgalomba hozatalát követően tapasztalták csecsemőknél és legfeljebb 5 éves gyermekeknél:**

- Súlyos allergiás reakció, beleértve a sokkot (a keringés összeomlása); angioödéma (ajkak, arc vagy torok duzzanata).
- Csalánkiütés (urtikária), bőrpír és irritáció (dermatitisz), valamint viszketés (pruritusz) az oltás beadási helyén; kipirulás.
- Nyirokcsomó duzzanat (limfadenopátia) az oltás beadási helyének környékén, például a hónaljban vagy a lágyékban.
- Bőrkiütés, mely piros foltokat okoz (eritéma multiforme).

Éretlen (a terhesség 28. hetében vagy az előtt született) koraszülötteknél az oltást követő két-három napig felléphet olyan jelenség, mely során a normálnál hosszabb időközök telhetnek el két lélegzetvétel között.

**A következő mellékhatásokat a Prevenar 13 alkalmazása kapcsán felnőtteknél jelezték:**

**Nagyon gyakori mellékhatások** (10 oltásból egynél több esetben előfordulhat):

- Étvágycsökkenés, fejfájás, hasmenés; hányás (a 18-49 éveseknél)
- Hidegrázás, fáradtság, bőrkiütés, fájdalom, pirosság, duzzanat vagy keményebb terület vagy nyomásérzékenység az oltás helyén, ami zavarja a kar mozgását (erős fájdalom vagy nyomásérzékenység az oltás helyén a 18-39 éveseknél, és a karmozgás súlyos korlátozottsága a 18-39 éveseknél).
- Súlyosbodó vagy újonnan kialakuló fájdalom az ízületeiben, súlyosbodó vagy újonnan kialakuló fájdalom az izmaiban.
- Láz (a 18-29 éveseknél)

**Gyakori mellékhatások** (10 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Hányás (50 éveseknél és idősebbeknél), láz (30 éveseknél és idősebbeknél).

**Nem gyakori mellékhatások** (100 oltásból legfeljebb 1 esetben fordulhat elő):

- Hányinger.
- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az arc/ajkak duzzanatát, nehézlégzést.
- Nyirokcsomó duzzanat (limfadenopátia) az oltás helyének környékén, például a hónaljban.

A HIV-fertőzésben szenvedő felnőtteknél hasonló mellékhatások jelentkeztek, de a láz és a hányás nagyon gyakori, a hányinger pedig gyakori volt.

A vérképző őssejtek átültetésével kezelt felnőtteknél hasonló mellékhatások jelentkeztek, de a láz és a hányás nagyon gyakori volt.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Prevenar 13-at tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:, Felh. :) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az első alkalmazás után a készítmény legfeljebb 28 napig, hűtőszekrényben tárolható.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz a Prevenar 13?**

A készítmény hatóanyagai poliszacharid–CRM<sub>197</sub>–konjugátumok, amelyek az alábbiakból állnak:

- 2,2 mikrogramm 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F és 23F szerotípusú poliszacharid
- 4,4 mikrogramm 6B szerotípusú poliszacharid

Körülbelül 32 µg CRM<sub>197</sub> hordozófehérjét és 0,125 mg alumíniumot tartalmaz adagonként (0,5 ml).

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, borostyánkősav, poliszorbát 80, 2-fenoxi-etanol és az injekcióhoz való víz.

#### **Milyen a Prevenar 13 külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az oltóanyag szuszpenziós injekció formájában, többadagos tartályban (4 x 0,5 ml adag) injekciós üvegben kapható.

1, 5, 10, 25 vagy 50 darab injekciós üveg csomagolásonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgium

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**  
Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

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

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

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

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

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

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

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

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

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

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

**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

**Latvija**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

---

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

A tárolás során fehér üledék és tiszta felülúszó válhat láthatóvá. Ez nem jelenti a gyógyszer állagának romlását.

A beadás előtt szabad szemmel ellenőrizni kell, hogy nem maradt-e benne feloldatlan részecske és/vagy nem változtak-e meg a fizikai jellemzői. Ne használja fel, ha a fecskendő tartalma máshogy néz ki!

Alkalmazás előtt alaposan fel kell rázni, amíg homogén fehér szuszpenzióvá nem válik!

A fecskendőben lévő teljes mennyiség beadandó!

A Prevenar 13 csak intramuscularisan használható. Ne alkalmazza intravascularisan!

A Prevenar 13-at tilos más oltóanyagokkal egy fecskendőbe összeszívní!

A Prevenar 13 beadható más gyermekkori védőoltásokkal egyidőben, ebben az esetben a különböző vakcinákat mindig különböző oltási helyekre kell beadni.

A Prevenar 13 az 50 éves vagy annál idősebb felnőtteknek beadható a trivalens vagy kvadrivalens inaktivált influenza oltással egyidőben.

Az első alkalmazás után a készítmény legfeljebb 28 napig hűtőszekrényben tárolható.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.