

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Prevenar 13 stungulyf, dreifa  
samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (13-gilt, aðsogað)

## 2. INNIHALDSLÝSING

1 skammtur (0.5 ml) inniheldur:

Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 1 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 3 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 4 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 5 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 6A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 6B <sup>1</sup>	4,4 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 7F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 9V <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 14 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 18C <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 19A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 19F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 23F <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup>Tengt CRM<sub>197</sub> flutningspróteini, aðsogað á álfosfat.

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 32 µg CRM<sub>197</sub> flutningsprótein og 0,125 mg af áli.

### Hjálparefni með þekkta verkun:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa.

Bóluefnið er einsleit hvít dreifa.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Virk ónæmissaðgerð gegn ífarandi sýkingum, lungnabólgu og bráðri miðeyrnabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae* hjá ungbörnum, börnum og unglingum á aldrinum 6 vikna til 17 ára.

Virk ónæmissaðgerð gegn ífarandi sýkingum og lungnabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae*, hjá fullorðnum ≥ 18 ára og öldruðum.

Sjá kafla 4.4 og 5.1 varðandi upplýsingar um varnir gegn sértækum sermisgerðum pneumokokka.

Taka á ákvörðun um notkun Prevenar 13 á grundvelli opinberra leiðbeininga með tilliti til þeirrar áhættu sem ífarandi sýkingar og lungnabólga hafa á mismunandi aldurshópa, undirliggjandi sjúkdóma jafnt sem breytileika í faraldsfræði sermigerða eftir landsvæðum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Bólusetningaráætlanir fyrir Prevenar 13 skulu byggðar á opinberum leiðbeiningum.

## Skammtar

### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Mælt er með því að ungbörn sem fá fyrsta bólusetningarskammt með Prevenar 13 ljúki bólusetningaráætluninni með Prevenar 13.

### Ungbörn á aldrinum 6 vikna til 6 mánaða

#### *Þriggja skammta frumbólusetning*

Ráðlögð bólusetningaráætlun samanstendur af fjórum 0,5 ml skömmtum. Frumbólusetningin fyrir ungbörn samanstendur af þremur skömmtum og er fyrsti skammturinn venjulega gefinn við 2 mánaða aldur og síðan á að líða a.m.k. 1 mánuður á milli skammta. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá sex vikna aldri. Mælt er með því að fjórði skammturinn (örvunarskammturinn) sé gefinn á milli 11 og 15 mánaða aldurs.

#### *Tveggja skammta frumbólusetning*

Einnig er mögulegt að gefa Prevenar 13 sem hluta af vanalegri áætlun um ungbarnabólusetningar, og má bólusetja með því að gefa þrjá 0,5 ml skammta. Fyrsta skammtinn má gefa frá 2 mánaða aldri og síðan skal gefa annan skammt 2 mánuðum seinna. Mælt er með því að þriðji skammturinn (örvunarskammturinn) sé gefinn á milli 11 eða 15 mánaða aldurs (sjá kafla 5.1).

### Fyrirburar (< 37 vikna meðganga)

Hjá fyrirburum samanstendur ráðlögð bólusetningaráætlun af fjórum 0,5 ml skömmtum. Frumbólusetningin fyrir ungbörn samanstendur af þremur skömmtum og er fyrsti skammturinn venjulega gefinn við 2 mánaða aldur og síðan á að líða a.m.k. 1 mánuður á milli skammta. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá sex vikna aldri. Mælt er með því að fjórði skammturinn (örvunarskammturinn) sé gefinn á milli 11 og 15 mánaða aldurs (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### Óbólusett ungbörn og börn ≥ 7 mánaða

#### *Ungbörn á aldrinum 7-11 mánaða*

Tveir 0,5 ml skammtar, gefnir með a.m.k. 1 mánaðar millibili. Mælt er með því að þriðji skammturinn sé gefinn á öðru aldursári barnsins.

#### *Börn á aldrinum 12-23 mánaða*

Tveir 0,5 ml skammtar, gefnir með a.m.k. 2 mánaða millibili (sjá kafla 5.1).

#### *Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára*

Einn stakur 0,5 ml skammtur.

### Prevenar 13 bólusetningaráætlun fyrir ungbörn og börn sem áður hafa verið bólusett með Prevenar (7-gildu) (*Streptococcus pneumoniae* sermisgerðum 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, og 23F)

Prevenar 13 inniheldur sömu 7 sermisgerðirnar og Prevenar og notar sama flutningspróteinið, CRM<sub>197</sub>.

Ungbörn og börn sem hafa byrjað bólusetningaráætlunina með Prevenar geta lokið bólusetningunni með því að skipta yfir á Prevenar 13 hvenær sem er í áætluninni.

#### *Ung börn (12-59 mánaða) sem lokið hafa bólusetningu með Prevenar (7-gildu)*

Ung börn sem talin eru hafa lokið bólusetningu með Prevenar (7-gildu) ættu að fá einn 0,5 ml skammt af Prevenar 13 til að vekja ónæmissvar gegn þeim 6 sermisgerðum sem þar eru til viðbótar. Gefa á þennan skammt af Prevenar 13 a.m.k. 8 vikum eftir síðasta skammt af Prevenar (7-gildu) (sjá kafla 5.1).

### *Börn og unglingar 5–17 ára*

Börn á aldrinum 5 til 17 ára mega fá einn skammt af Prevenar 13 ef þau hafa áður verið bólusettt með einum eða fleirum skömmtum af Prevenar. Gefa á þennan skammt af Prevenar 13 a.m.k. 8 vikum eftir að síðasti skammturinn af Prevenar (7-gilt) var gefinn (sjá kafla 5.1).

### Fullorðnir > 18 ára og aldraðir

Einn stakur skammtur.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um þörf fyrir endurbólusetningu með öðrum skammti af Prevenar 13.

Ef notkun 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis er talin viðeigandi ætti að gefa Prevenar 13 á undan, óháð fyrri bólusetningum gegn pneumokokkum (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### Sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar með undirliggjandi sjúkdóma sem auka hættuna á því að þeir fái ífarandi pneumokokkasjúkdóm (s.s. einstaklingar með sigðfrumublóðleysi eða HIV-sýkingu), þ.m.t. þeir sem hafa áður verið bólusetttir með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, mega fá a.m.k. einn skammt af Prevenar 13 (sjá kafla 5.1).

Hjá einstaklingum sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu samanstendur ráðlögð bólusetningaráætlun af fjórum skömmtum af Prevenar 13, hverjum 0,5 ml. Frumbólusetning samanstendur af þremur skömmtum, þar sem fyrsti skammtur er gefinn 3 til 6 mánuðum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og að minnsta kosti 1 mánuður líður á milli skammta. Mælt er með því að fjórði skammtur (örvunarskammtur) sé gefinn 6 mánuðum eftir þriðja skammt (sjá kafla 5.1).

### Lyfjagjöf

Bóluefnið skal gefið með inndælingu í vöðva. Ákjósanlegustu staðirnir eru utanvert á framanverðu læri („vastus lateralis“ vöðvi) hjá ungbörnum og í axlarvöðva á upphandlegg hjá ungum börnum og fullorðnum.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir barnaveikitoxóíði.

Eins og við á um önnur bóluefni skal fresta bólusetningu með Prevenar 13 hjá einstaklingum sem eru bráðveikir og með hita. Hins vegar eru vægar sýkingar, svo sem kvef, ekki ástæða til frestunar bólusetningar.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Ekki má gefa Prevenar 13 í bláæð.

Eins og við á um öll bóluefni til inndælingar skal viðeigandi læknishjálp og eftirlit ávallt vera til staðar ef sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð koma fyrir í kjölfar bólusetningar.

Ekki má gefa bóluefnið sem inndælingu í vöðva hjá einstaklingum með blóðflagnafæð eða blæðingarsjúkdóma sem valda því að þau mega ekki fá inndælingu í vöðva, en gefa má bóluefnið undir húð ef ávinningur vegur augljóslega þyngra en áhætta (sjá kafla 5.1).

Prevenar 13 veitir aðeins vörn gegn *Streptococcus pneumoniae* sermisgerðum sem eru í bóluefninu. Það veitir ekki vörn gegn öðrum örverum sem valda ífarandi sýkingum, lungnabólgu eða miðeyrnabólgu. Eins og við á um öll bóluefni er ekki öruggt að allir einstaklingar sem fá Prevenar 13

séu varðir fyrir sýkingum af völdum pneumokokka. Fyrir nýjustu faraldsfræðilegar upplýsingar í þínu landi skaltu ráðfæra þig við viðkomandi stofnun.

Einstaklingar með skerta ónæmissvörun, hvort sem er vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla, HIV sýkingar eða af öðrum ástæðum, geta sýnt minni mótefnasvörun við virkri ónæmisáðgerð.

Gögn um öryggi og ónæmismyndandi áhrif liggja fyrir hjá takmörkuðum fjölda einstaklinga með sigðfrumublóðleysi, HIV-sýkingu eða sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1). Ekki liggja fyrir gögn um öryggi og ónæmismyndandi áhrif Prevenar 13 hjá einstaklingum í öðrum hópum með skerta ónæmissvörun af tilgreindum ástæðum (t.d. illkynja sjúkdómar eða nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome)) og þarf að íhuga hvort bólusetja skuli í hverju slíku tilviki.

Hver skammtur af lyfinu inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) og telst því natríumfrítt.

#### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Í klínískum rannsóknum kallaði Prevenar 13 fram ónæmissvörun við öllum sermisgerðunum þrettán í bóluefninu. Ónæmissvar við sermisgerð 3 eftir örvunarskammt var svipuð og eftir frumbólusetningu. Klínískt mikilvægi þessarar athugunar varðandi innleiðingu ónæmisminnis fyrir sermisgerð 3 er ekki vitað (sjá kafla 5.1).

Hlutfall virkra mótefnamyndandi einstaklinga (OPA títrar  $\geq 1:8$ ) gegn sermisgerðum 1, 3 og 5 var hátt. Samt sem áður var OPA margfeldismeðaltalsþéttni lægri en títrar gegn þeim sermisgerðum í bóluefninum sem eftir voru. Klínískt gildi þess að mynda vörn er ekki þekkt (sjá kafla 5.1).

Takmörkuð gögn hafa sýnt að 7-gilt Prevenar (þriggja skammta frumbólusetning) framkallar viðunandi ónæmissvörun hjá ungbörnum með sigðfrumublóðleysi með svipuðu öryggi og sést hefur hjá hópum sem ekki eru í aukinni áhættu (sjá kafla 5.1).

Börn yngri en 2 ára skulu fá bólusetningu með Prevenar 13 samkvæmt bólusetningaráætlun sem hæfir aldri þeirra (sjá kafla 4.2). Notkun samtengds pneumokokkabóluefnis kemur ekki í stað notkunar 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis, hjá börnum  $\geq 2$  ára sem eru með sjúkdóma (svo sem sigðfrumublóðleysi, miltisleysi, HIV sýkingu, langvinna sjúkdóma, eða ónæmisbælingu) sem setja þau í aukna hættu á ífarandi sýkingum af völdum *Streptococcus pneumoniae*. Ávallt þegar mælt er með því skulu börn  $\geq 24$  mánaða að aldri sem eru í áhættu og hafa þegar fengið fyrstu bólusetningu með Prevenar 13 fá 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni. Tímabilið milli gjafar 13-gilds samtengds pneumokokkabóluefnis (Prevenar 13) og 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis skal ekki vera styttra en 8 vikur. Engar upplýsingar liggja fyrir um það hvort bólusetning barna með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, hvort sem þau hafa fengið frumbólusetningu með Prevenar 13 eða ekki, geti leitt til ófullnægjandi svörunar við síðari skömmtum af Prevenar 13.

Þegar verið er að bólusetja fyrirbura sem fæddir eru mjög löngu fyrir tímann (fæddir  $\leq 28$  vikna meðgöngu), sérstaklega þá sem hafa fyrri sögu um vanþroskuð öndunarfæri, skal hafa hugsanlega hættu á öndunarstöðvun í huga og þörf fyrir eftirlit með öndun í 48-72 klukkustundir. Þar sem ávinningur af bólusetningu er mikill hjá þessum hópi ungbarna, skal ekki sleppa eða fresta bólusetningu.

Gera má ráð fyrir að sú vörn sem sermisgerðir bóluefnisins veita gegn miðeyrnabólgu sé minni en vörn gegn ífarandi sýkingum. Þar sem margar aðrar örverur en þær sermisgerðir pneumokokka sem eru í bóluefninu valda miðeyrnabólgu, er talið að vörn gegn miðeyrnabólgu í heild sé lítil (sjá kafla 5.1).

Þegar Prevenar 13 er gefið samtímis Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) er tíðni sóthita svipuð og sést við samtímis gjöf Prevenar (7-gilt) og Infanrix hexa (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni krampa (með eða án hita) og vöðvaslappleika-vansvörunarástands (hypotonic hyporesponsive episode) kom fram þegar Prevenar 13 var gefið samhliða Infanrix hexa (sjá kafla 4.8).

Hitalækkandi meðferð á að hefja samkvæmt leiðbeiningum viðkomandi heilsugæslu hjá börnum með krampasjúkdóma eða sjúkrasögu um hitakrampa og hjá öllum börnum sem fá Prevenar 13 samhliða heilfrumubóluefnum við kíghósta.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

##### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Prevenar 13 má gefa samtímis eftirfarandi mótefnavökum í bóluefnum, hvort sem er eingildum eða í samsettum bóluefnum: barnaveiki, stífkrampa, frumulausu eða heilfrumukíghóstabóluefni, *Haemophilus influenzae* gerð b, deyddu mænusóttarbóluefni, lifrabólgu B (sjá leiðbeiningar um Infanrix hexa í kafla 4.4), meningókokkum af sermisgerð C, mislingum, hettusótt, rauðum hundum, hlaupabólu og rótaveirubóluefni.

Prevenar 13 má einnig gefa samtímis stífkrampatoxóíðs samtengdu fjölsykrubóluefni gegn meningókokkum af sermisgerðum A, C, W og Y, börnum á aldrinum 12-23 mánaða sem hafa fengið viðeigandi frumbólusetningu með Prevenar 13 (í samræmi við gildandi ráðleggingar).

Gögn úr klínískri rannsókn sem gerð var eftir markaðssetningu lyfsins til að meta áhrif fyrirbyggjandi meðferðar með hitastillandi lyfjum (íbúprófeni og parasetamóli) á ónæmissvar við Prevenar 13 benda til þess að notkun parasetamóls samtímis bólusetningu eða innan sama dags geti dregið úr ónæmissvari við Prevenar 13 eftir skammta sem gefnir voru ungbörnum samkvæmt bólusetningaráætlun. Svörun við örvunarskammti sem gefinn var 12 mánaða gömlum börnum var óbreytt. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

##### Börn og unglíngar á aldrinum 6 til 17 ára

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um samtímis notkun með öðrum bóluefnum.

##### Fullorðnir 18 til 49 ára

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um samtímis notkun með öðrum bóluefnum.

##### Fullorðnir 50 ára og eldri

Gefa má Prevenar 13 samtímis árstíðabundnu þriggildu influensubóluefni.

Í tveimur rannsóknum á fullorðnum, annars vegar á aldrinum 50-59 ára og hins vegar á aldrinum 65 ára og eldri var sýnt fram á að óhætt sé að gefa Prevenar 13 samtímis þriggildu óvirkjuðu influensubóluefni. Svörun við öllum þremur mótefnavökum þriggilda influensubóluefnisins var sambærileg, hvort sem það var gefið eitt sér eða samtímis Prevenar 13.

Þegar Prevenar 13 var gefið samtímis influensubóluefni var ónæmissvörun við Prevenar 13 minni en þegar Prevenar 13 var gefið eitt og sér en hins vegar sáust engin langtímaáhrif á magn mótefna í blóðrás.

Í þriðju rannsókn á fullorðnum á aldrinum 50-93 ára var sýnt fram á að óhætt sé að gefa Prevenar 13 samtímis árstíðabundnu fjörgildu óvirkjuðu infúensubóluefni. Ónæmissvörun við öllum fjórum stofnum fjörgilda óvirkjaða influensubóluefnisins var jafngild þegar Prevenar 13 var gefið samtímis fjörgildu óvirkjuðu influensubóluefni og þegar fjörgilda óvirkjaða influensubóluefnið var gefið eitt og sér.

Ónæmissvörun við Prevenar 13 var jafngild þegar Prevenar 13 var gefið samtímis fjörgildu óvirkjuðu influensubóluefni samanborið við þegar Prevenar 13 var gefið eitt og sér. Líkt og við samtímisgjöf þriggildra bóluefna, var ónæmissvörun við sumum pneumokokkasermisgerðum lægri en þegar bæði bóluefnin voru gefin samtímis.

Gjöf bóluefnisins samtímis öðrum bóluefnum hefur ekki verið rannsökuð.

Mismunandi bóluefni til inndælingar skal alltaf gefa á mismunandi stungustaði.

Samtímis gjöf Prevenar 13 og 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis hefur ekki verið rannsökuð. Í klínískum rannsóknum þar sem Prevenar 13 var gefið 1 ári eftir gjöf 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis var ónæmissvörun gegn öllum sermisgerðum lægri en þegar Prevenar 13 var gefið einstaklingum sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun á 13-gildu samtengdu bóluefni gegn pneumokokkum hjá þunguðum konum. Þess vegna er notkun Prevenar 13 ekki ráðlögð á meðgöngu.

##### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort 13-gilt samtengt bóluefni gegn pneumokokkum skilst út í brjóstamjólki.

##### Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til þess að bóluefnið hafi bein eða óbein skaðleg áhrif með tilliti til eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Prevenar 13 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sum áhrifin sem nefnd eru í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Greining á tíðni aukaverkana eftir markaðssetningu bendir til þess að mögulega sé aukin hætta á krömpum, með eða án hita, og vöðvaslappleika-vansvörunarástandi (hypotonic hyporesponsive episode) þegar hóparnir sem notuðu Prevenar 13 ásamt Infanrix hexa eru bornir saman við hópana sem notuðu aðeins Prevenar 13.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum eða af reynslu eftir markaðssetningu fyrir alla aldurshópa eru taldar upp í þessum kafla, flokkaðar eftir líffærakerfum og eru algengustu og alvarlegustu aukaverkanir taldar fyrst. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

##### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Öryggi bóluefnisins var metið í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem 14.267 skammtar voru gefnir 4.429 heilbrigðum ungbörnum sem voru frá 6 vikna aldri við fyrstu bólusetningu og 11-16 mánaða við gjöf örvunarskammtsins. Í öllum rannsóknum hjá ungbörnum fór Prevenar 13 bólusetningin fram samtímis reglubundnum ungbarnabólusetningum (sjá kafla 4.5).

Öryggi var einnig metið hjá 354 börnum sem ekki höfðu fengið bólusetningu áður (7 mánaða til 5 ára að aldri).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá börnum á aldrinum 6 vikna til 5 ára voru viðbrögð á stungustað, hiti, píringur, minnkuð matarlyst og aukinn og/eða minnkaður svefn.

Í klínískri rannsókn á ungbörnum sem bólusettt voru á 2, 3 og 4 mánaða aldri var tilkynnt um hita  $\geq 38^\circ\text{C}$  með hærrí tíðni hjá ungbörnum sem fengu Prevenar (7-gilt) samtímis Infanrix hexa (28,3% til 42,3%) en hjá ungbörnum sem fengu Infanrix hexa eitt sér (15,6% til 23,1%). Eftir örvunarskammt á 12 til 15 mánaða aldri var greint frá hita  $\geq 38^\circ\text{C}$  hjá 50,0% ungbarna sem fengu Prevenar (7-gilt) samtímis Infanrix hexa, borið saman við 33,6% hjá ungbörnum sem fengu Infanrix hexa eitt sér. Þessi viðbrögð voru yfirleitt miðlungi alvarleg (hiti  $39^\circ\text{C}$  eða minni) og tímabundin.

Greint var frá aukningu á viðbrögðum á stungustað hjá börnum eldri en 12 mánaða samanborið við tíðni hjá ungbörnum meðan á frumbólusetningu með Prevenar 13 stóð.

#### *Aukaverkanir í klínískum rannsóknum*

Í klínískum rannsóknum var öryggi notkunar Prevenar 13 svipað og notkunar Prevenar. Eftirfarandi tíðni er byggð á aukaverkunum sem metnar voru í klínískum rannsóknum með Prevenar 13:

#### Ónæmiskerfi:

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð, þ. á m. bjúgur í andliti, andnaud, berkjukrampi

#### Taugakerfi:

Sjaldgæfar: Krampar (þ. á m. hitakrampar)

Mjög sjaldgæfar: Máttleysi með lítilli svörun við áreiti

#### Meltingarfæri:

Mjög algengar: Minnkuð matarlyst

Sjaldgæfar: Uppköst; niðurgangur

#### Húð og undirhúð:

Algengar: Útbrot

Sjaldgæfar: Ofsakláði eða útbrot sem líkjast ofsakláða

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: Hiti; pirringur; roði á stungustað, herslismyndun/þroti eða verkur/eymsli; svefnhöfði; órólegur svefn  
Roði á stungustað eða hersli/þroti 2,5 cm–7,0 cm (eftir örvunarskammtinn og hjá eldri börnum [2 til 5 ára])

Algengar: Hiti  $> 39^\circ\text{C}$ ; hreyfiskerðing nálægt stungustað (vegna verkja); roði eða hersli/þroti á stungustað 2,5 cm–7,0 cm (eftir frumbólusetningu ungbarna)

Sjaldgæfar: Roði á stungustað, herslismyndun/þroti  $> 7,0$  cm; grátur

#### Viðbótar upplýsingar í sérstökum sjúklingahópum:

Öndunarstöðvun hjá fyrirburum sem fæddir eru mjög löngu fyrir tímenn ( $\leq 28$ . viku meðgöngu) (sjá kafla 4.4).

#### Börn og unglíngar á aldrinum 6 til 17 ára

Öryggi var metið hjá 592 börnum (294 börnum á aldrinum 5 til 10 ára, sem áður höfðu verið bólusettt með a.m.k. einum skammti af Prevenar og 298 börnum á aldrinum 10 til 17 ára sem ekki höfðu áður fengið bóluefni gegn pneumokokkum).

Algengustu aukaverkanirnar hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára voru:

#### Taugakerfi:

Algengar: Höfuðverkur

#### Meltingarfæri:

Mjög algengar: Minnkuð matarlyst

Algengar: Uppköst, niðurgangur



### Húð og undirhúð:

Algengar: Útbrot, ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: Þirringur, roði á stungustað, herslismyndun/proti eða verkur/eysli, svefnhöfgi, órólegur svefn, eysli á stungustað (þ. á m. skert hreyfigeta)

Algengar: Hiti

Aðrar aukaverkanir sem áður hafa sést hjá ungbörnum og börnum á aldrinum 6 vikna til 5 ára geta líka átt við um þennan aldursþóp en líklega vegna lítils úrtaks varð þeirra ekki vart í þessari rannsókn.

### Viðbótarupplýsingar í sérstökum sjúklingahópum

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá börnum og unglíngum með sigðfrumublóðleysi, HIV-sýkingu eða sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, fyrir utan höfuðverk, uppköst, niðurgang, hita, þreytu, liðverki og vöðvaverki sem voru mjög algengar aukaverkanir.

### Fullorðnir ≥ 18 ára og aldraðir

Öryggi var metið í 7 klínískum rannsóknum á 91.593 fullorðnum einstaklingum á aldursbilinu 18 til 101 árs. Prevenar 13 var gefið 48.806 einstaklingum; 2.616 (5,4%) á aldrinum 50 til 64 ára og 45.291 (92,8%) á aldrinum 65 ára og eldri. Ein af rannsóknunum 7 innihélt hóp fullorðinna einstaklinga (n=899) á aldrinum 18 til 49 ára sem fengu Prevenar 13 og sem höfðu ekki áður verið bólusettil með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Af þeim sem fengu Prevenar 13 höfðu 1.916 einstaklingar áður verið bólusettil með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 3 árum áður en þeir voru bólusettil í rannsókninni, og 46.890 einstaklingar höfðu ekki áður verið bólusettil með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Tilhneiging til lægri tíðni aukaverkana tengdist hækkandi aldri, fullorðnir > 65 ára (óháð fyrri pneumokokka bólusetningum) greindu frá færri aukaverkunum en yngri fullorðnir og aukaverkanir reyndust algengastar hjá yngstu fullorðnu einstaklingunum, 18 til 29 ára.

Í heild var tíðniflokkun aukaverkana svipuð í öllum aldursþópum, að undanskildum uppköstum sem voru mjög algeng ( $\geq 1/10$ ) hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 49 ára og algeng ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) í öllum öðrum aldursþópum. Hiti var mjög algengur hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 29 ára og algengur í öllum öðrum aldursþópum. Slæmur verkur/eysli á stungustað og alvarleg skerðing á hreyfigetu í handlegg var mjög algeng hjá fullorðnum 18-39 ára og algeng í öllum öðrum aldursþópum.

### *Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum*

Spurt var um staðbundin viðbrögð og almenn einkenni í 14 daga eftir hverja bólusetningu í 6 rannsóknum og í 7 daga í einni rannsókn. Eftirtalin tíðni á við aukaverkanir sem metnar voru í klínískum rannsóknum með Prevenar 13 hjá fullorðnum:

### Efnaskipti og næring:

Mjög algengar: Minnkuð matarlyst

### Taugakerfi:

Mjög algengar: Höfuðverkur

### Meltingarfæri:

Mjög algengar: Niðurgangur; uppköst (hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 49 ára)

Algengar: Uppköst (hjá fullorðnum 50 ára og eldri)

Sjaldgæfar: Ógleði

### Ónæmiskerfi:

Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bjúgur í andliti, mæði og berkjukrampar

### Húð og undirhúð:

Mjög algengar: Útbrot

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar:	Kuldahrollur; þreyta; roði á stungustað; hersli/þroti á stungustað; verkur/eymsli á stungustað (slæmur verkur/eymsli á stungustað mjög algeng hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 39 ára); skert hreyfigeta í handlegg (alvarleg skerðing á hreyfigetu í handlegg mjög algeng hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 39 ára)
Algengar:	Hiti (mjög algeng hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 29 ára)
Sjaldgæfar:	Eitlastækkun, staðbundin nálægt stungustað

#### Stoðkerfi og bandvefur:

Mjög algengar:	Liðverkir; vöðvaverkir
----------------	------------------------

Enginn marktækur munur sást á tíðni einstakra aukaverkana þegar fullorðnir einstaklingar sem áður höfðu verið bólusettir með bóluefni gegn pneumokokkafjölskykrum voru bólusettir með Prevenar 13.

#### *Viðbótarupplýsingar í sérstökum sjúklingahópum*

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá fullorðnum með HIV-sýkingu, fyrir utan hita og uppköst sem voru mjög algeng og ógleði algeng.

Hjá fullorðnum sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu hefur komið fram svipuð tíðni aukaverkana, nema í því að hiti og uppköst voru mjög algeng.

Þegar Prevenar 13 var gefið samtímis þriggildu influensubóluefni kom fram aukin tíðni sumra þeirra almennu aukaverkana sem spurt var um, borið saman við þegar influensubóluefnið var gefið eitt sér (höfuðverkur, kuldahrollur, útbrot, minnkuð matarlyst, liðverkir og vöðvaverkir) og þegar Prevenar 13 var gefið eitt sér (höfuðverkur, þreyta, kuldahrollur, minnkuð matarlyst og liðverkir).

#### *Aukaverkanir samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu Prevenar 13*

Eftirtaldar aukaverkanir eru taldar vera aukaverkanir af Prevenar 13; vegna þess að um tilkynningar eftir markaðssetningu var að ræða var ekki hægt að ákvarða tíðni aukaverkananna og er hún því skráð sem óþekkt.

#### Blóð og eitlar:

Eitlastækkunir (staðbundnar við svæðið sem stungustaðurinn er á)

#### Ónæmiskerfi:

Bráðaofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð þ.m.t. lost; ofsabjúgur

#### Húð og undirhúð:

Regnbogaróði

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Ofsakláði á stungustað; húðbólga á stungustað; kláði á stungustað; andlitsroði

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Ofskömmun Prevenar 13 er ólíkleg þar sem það kemur í áfylltri sprautu. Hins vegar hefur verið greint frá ofskömmun Prevenar 13 hjá ungbörnum og börnum, sem er skilgreind sem skammtur sem gefinn er fyrir en mælt er með frá fyrri skammti. Almennir aukaverkanir af ofskömmun sambærilegar við þær sem greint hefur verið frá af skömmum sem gefnir eru samkvæmt ráðlagðri bólusetningaráætlun

fyrir Prevenar 13 hjá börnum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, pneumókokkabóluefni, ATC flokkur: J07AL02

Prevenar 13 inniheldur þá 7 pneumokokka hjúpsfjölsýkrunga sem eru í Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F) auk 6 fjölsýkrunga til viðbótar (1, 3, 5, 6A, 7F og 19A) allir samtengdir CRM<sub>197</sub> flutningspróteini.

#### Sjúkdómsbyrði

##### *Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára*

Áætlað er að Prevenar 13 nái yfir 73-100% (breytilegt eftir löndum) sermisgerða sem valda ífarandi pneumokokkasýkingum (Invasive Pneumococcal Disease (IPD)) hjá börnum yngri en 5 ára, en það er byggt á rannsókn á sermisgerðum í Evrópu sem fram fór áður en Prevenar var markaðssett. Hjá þessum aldurshópi eru 15,6% til 59,7% ífarandi sýkinga af völdum sermisgerða 1, 3, 5, 6A, 7F, og 19A, en það er breytilegt eftir löndum, tímabilinu sem rannsakað var og notkun Prevenar.

Bráð miðeyrnabólga sem er algengur sjúkdómur hjá börnum hefur margar mismunandi orsakir. Bakteríur geta verið valdar að 60-70% klínískra tilfella bráðrar miðeyrnabólgu. *S. pneumoniae* er ein algengasta orsök bráðrar miðeyrnabólgu af völdum baktería, um allan heim.

Áætlað er að Prevenar 13 nái yfir meira en 90% þeirra sermisgerða sem valda ífarandi pneumokokkasýkingum sem eru ónæmar fyrir örverueyðandi lyfjum.

##### *Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára*

Tíðni sjúkdóma af völdum pneumokokka er lág hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára, en aukin hætta er á sjúkdómstíðni og dánartíðni hjá sjúklingum með aðra undirliggjandi sjúkdóma.

##### *Fullorðnir ≥ 18 ára og aldraðir*

Lungnabólga er algengasta birtingarmynd pneumokokkasýkingar hjá fullorðnum.

Tilkynnt tíðni lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss (community-acquired pneumonia (CAP)) og ífarandi pneumokokkasýkinga í Evrópu er mismunandi eftir löndum, eykst með aldrinum frá 50 ára aldri og er hæst hjá einstaklingum á aldrinum ≥ 65 ára. *S. pneumoniae* er algengasta orsök CAP og áætlað er hún beri ábyrgð á u.þ.b. 30% allra CAP-tilvika sem krefjast sjúkrahúsinnlagnar hjá fullorðnum í þróuðum löndum.

Lungnabólga með bakteríublóðsýkingu (u.þ.b. 80% allra ífarandi pneumokokkasýkinga hjá fullorðnum), blóðsýking án staðsetningar (bacteraemia without a focus) og heilahimnubólga eru algengustu ífarandi sýkingarnar af völdum pneumokokka hjá fullorðnum. Eftirlitsgögn sem fengust eftir að byrjað var að bólusetja með Prevenar og áður en byrjað var að bólusetja með Prevenar 13 í bólusetningaráætlun í barnæsku, benda til þess að pneumokokka sermisgerðirnar í Prevenar 13 geti verið valdar að a.m.k. 50-76% (mismunandi eftir löndum) ífarandi pneumokokkasýkingum hjá fullorðnum einstaklingum.

Hættan á lungnabólgu sem smitast utan sjúkrahúss og ífarandi pneumokokkasýkingum hjá fullorðnum eykst einnig við langvarandi undirliggjandi sjúkdóma, sérstaklega líffærafræðilegt eða starfrænt miltisleysi, sykursýki, astma, langvinna hjarta-, lungna-, nýrna- eða lifrarsjúkdóma og hættan er mest

hjá þeim sem eru með bælt ónæmiskerfi svo sem hjá þeim sem eru með illkynja blóðsjúkdóma eða HIV-sýkingu.

### Ónæmingargeta Prevenar 13 í klínískum rannsóknum á ungbörnum, börnum og unglingum

Verkun Prevenar 13 til að mynda vörn gegn ífarandi pneumokokkasýkingum hefur ekki verið rannsökuð. Samkvæmt meðmælum Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) var gert mat á hugsanlegri verkun gegn ífarandi pneumokokkasýkingum hjá ungbörnum og börnum, sem var byggt á á samanburði ónæmissvörunar við þeim sjö algengu sermisgerðum sem eru sameiginlegar Prevenar 13 og Prevenar, en sýnt hefur verið fram á verndandi áhrif þeirra (sjá hér fyrir neðan fyrir verkun Prevenar (7-gilt) hjá ungbörnum og börnum). Ónæmissvörun við hinum 6 sermisgerðunum var einnig mæld.

### Ónæmissvörun við þriggja skammta frumbólusetningu ungbarna

Klínískar rannsóknir hafa verið gerðar í nokkrum Evrópulöndum og í Bandaríkjunum á ýmsum mismunandi bólusetningaráætlunum, þ. á m. tvær slembaðar rannsóknir á jafngildi (non-inferiority) (Þýskaland 2, 3, 4 mánaða frumbólusetning [006] og Bandaríkin sem notuðu 2, 4, 6 mánaða frumbólusetningu [004]). Í þessum tveimur rannsóknum var gerður samanburður á ónæmissvörun gegn pneumokokkum með því að nota röð skilyrða fyrir jafngildi, þ. á m. hundraðshlutfallsjúklinga með sérhæfð IgG mótefni gegn fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  í sermi einum mánuði eftir frumbólusetningu og með samanburði á margfeldismeðaltalsþéttni (ELISA GMC) IgG að auki var mæld mótefnapéttni virkra mótefna (mældri með opson frumuáti, OPA) hjá einstaklingum sem fengu Prevenar 13 og hjá einstaklingum sem fengu Prevenar. Gildin fyrir viðbótarsermisgerðirnar sex voru borin saman við lægstu svörun við algengu sermisgerðunum 7 hjá þeim sem fengu Prevenar.

Samanburður á jafngildi ónæmissvörunar í rannsókn 006, sem byggður var á hlutfalli ungbarna sem náðu að mynda IgG mótefni gegn fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , er sýndur í töflu 1. Sambærilegar niðurstöður náðust úr rannsókn 004. Sýnt var fram á jafngildi Prevenar 13 (lægri mörk 95% af CI mismunur á svörun við  $0,35 \mu\text{g/ml}$  á milli hópa var  $> -10\%$ ) fyrir alla 7 algengustu sermisgerðirnar fyrir utan sermisgerð 6B í rannsókn 006 og sermisgerð 6B og 9V í rannsókn 004, sem var rétt fyrir utan viðmiðunarmörk. Allar algengu sermisgerðirnar náðu áður fyrirfram ákveðnum skilyrðum jafngildis fyrir IgG ELISA, GMCs. Prevenar 13 náði sambærilegu, þó aðeins lægri mótefnamyndun en Prevenar fyrir 7 algengustu sermisgerðirnar. Klínískt vægi þessa er ekki þekkt.

Byggt á hlutfalli ungbarna sem náðu mótefnastyrk  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  og með samanburði á IgG ELISA, GMCs var jafngildi náð fyrir 6 viðbótar sermisgerðirnar í rannsókn 006 og náðist fyrir 5 af þessum 6 sermisgerðum, fyrir utan sermisgerð 3 í rannsókn 004. Fyrir sermisgerð 3 voru hlutföll þeirra sem fengu Prevenar 13 með serum IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  98,2% (rannsókn 006) og 63,5% (rannsókn 004).

<b>Tafla 1: Samanburður á hlutfalli einstaklinga sem náðu þéttni IgG mótefna gegn pneumokokka fjölsykrum <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> eftir 3. skammt frumbólusetningar ungbarna - rannsókn 006</b>			
<b>Sermisgerðir</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-gilt Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Mismunur (95% CI)</b>
<b>7-gilt Prevenar, sermisgerðir</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>Viðbótarsermisgerðir í Prevenar 13</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)

\*Sú sermisgerð í Prevenar með lægsta hlutfall svörunar var 6B í rannsókn 006 (87,1%)

Prevenar 13 kallaði fram virk mótefni gegn öllum 13 sermisgerðum bóluefnisins í rannsóknnum 004 og 006. Enginn mismunur á hlutfalli þátttakenda með OPA títra  $\geq 1:8$  var á milli hópa fyrir 7 algengustu sermisgerðirnar. Fyrir hverja af þessum 7 sermisgerðum náðu  $> 96\%$  og  $90\%$  einstaklinga sem fengu Prevenar OPA títer  $\geq 1:8$  einum mánuði eftir frumbólusetningu í rannsókn 006 og 004, í þessari röð.

Fyrir hverja af viðbótarsermisgerðunum 6, náði Prevenar myndun OPA títra  $\geq 1:8$  hjá  $91,4\%$  til  $100\%$  þeirra sem fengu bólusetningu einum mánuði eftir frumbólusetningu í rannsóknnum 004 og 006. Margeldis meðaltalsþéttni virkra mótefna fyrir sermisgerðir 1, 3 og 5 voru lægri en títrar fyrir hvert hinna viðbótarsermisgerðanna. Klínískt gildi þessa er ekki þekkt.

#### Ónæmissvörun eftir tveggja-skammta frumbólusetningu ungbarna

Ónæmismyndun hjá ungbörnum eftir tvo skammta hefur verið skráð í fjórum rannsóknnum. Hlutfall ungbarna sem náðu þéttni and-hjúp fjölsykruna IgG gegn pneumokokkum sem var  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  einum mánuði eftir síðari skammtinn var á bilinu  $79,6\%$  til  $98,5\%$  fyrir 11 af sermisgerðunum 13. Hlutfall ungbarna sem náðu þessu mótefnaþéttnimarki fyrir sermisgerð 6B ( $27,9\%$  til  $57,3\%$ ) og 23F ( $55,8\%$  til  $68,1\%$ ) var minna í öllum rannsóknunum þar sem notuð var 2, 4 mánaða áætlun, í samanburði við  $58,4\%$  fyrir sermisgerð 6B og  $68,6\%$  fyrir 23F í rannsókn þar sem notuð var 3, 5 mánaða áætlun. Eftir örvunarskammtinn varð ónæmissvörun við öllum sermisgerðunum, þ.m.t. 6B og 23F sem samsvaraði fullnægjandi frumbólusetningu með tveggja-skammta frumbólusetningaráætlun. Í rannsókn sem gerð var í Bretlandi var ónæmissvörun sem leiddi til myndunar virkra mótefna sambærileg milli Prevenar og Prevenar 13 arms rannsóknarinnar fyrir allar sermisgerðir, þ.m.t. 6B og 23F eftir frumbólusetningu við tveggja og fjögurra mánaða aldur og eftir örvunarskammtinn við 12 mánaða aldur. Hjá þeim sem fengu Prevenar 13, var hlutfall þeirra sem svöruðu með OPA títra  $\geq 1:8$  að minnsta kosti  $87\%$  í kjölfar frumbólusetningar ungbarna og að minnsta kosti  $93\%$  eftir endurbólusetningu. Margfeldis meðaltalsþéttni OPA fyrir sermisgerðir 1, 3 og 5 voru lægri en títrar fyrir hverja af hinum viðbótar sermisgerðunum, klínískt gildi þessa er ekki þekkt.

#### Svörun við örvunarskammti eftir tveggja-skammta og þriggja-skammta frumbólusetningu ungbarna

Í kjölfar örvunarskammts hækkaði mótefnaþéttni gegn öllum 13 sermisgerðunum. Þéttni mótefna gegn 12 sermisgerðanna var hærri eftir örvunarskammt en eftir frumbólusetninguna, sem samræmist viðunandi frumbólusetningu (innleiðingu ónæmisminnis). Þessar niðurstöður samrýmast fullnægjandi frumbólusetningu með tveggja-skammta frumbólusetningaráætlun. Ónæmissvar við sermisgerð 3 eftir

örvunarskammt var svipuð og eftir frumbólusetningu. Klínískt mikilvægi þessarar athugunar varðandi innleiðingu ónæmisminnis fyrir sermisgerð 3 er ekki vitað.

Mótefnasvörun við örvunarskömmtum eftir tveggja-skammta og þriggja-skammta frumbólusetningu var sambærileg fyrir allar 13 sermisgerðirnar í bóluefninu.

Hjá börnum á aldrinum 7 mánaða til 5 ára leiða flýtiáætlanir (catch-up) sem henta hverjum aldurshópi (eins og lýst er í kafla 4.2) til and-hjúpfjölsykrunga IgG mótefnasvörunar við öllum sermisgerðunum 13, sem er að minnsta kosti sambærileg við þá svörun sem á sér stað eftir frumbólusetningu hjá ungbörnum.

Mat var lagt á viðvarandi mótefni og ónæmisminni í rannsókn á heilbrigðum börnum sem fengu stakan skammt af Prevenar 13 a.m.k. 2 árum eftir fyrri bólusetningu með annaðhvort 4 skömmtum af Prevenar, 3 skammta bólusetningaráætlun með Prevenar fyrir ungbörn sem fylgt var eftir með Prevenar 13 við 12 mánaða aldur eða 4 skömmtum af Prevenar 13.

Óháð fyrri bólusetningarsögu með Prevenar eða Prevenar 13 olli stakur skammtur af Prevenar 13, gefinn börnum u.þ.b. 3,4 ára að aldri, öflugu mótefnasvari gegn bæði þeim 7 sermisgerðum sem er að finna í báðum bóluefnunum og þeim 6 sermisgerðum sem eru til viðbótar í Prevenar 13.

Síðan 7-gilt Prevenar kom á markað árið 2000 hefur eftirlit með pneumokokkasýkingum ekki bent til þess að ónæmi sem myndast hjá ungbörnum af völdum Prevenar minnki með tímanum.

### Fyrirburar

Öryggi og ónæmingargeta Prevenar 13 sem gefið var við 2, 3, 4 og 12 mánaða aldur var metið hjá u.þ.b. 100 fyrirburum (meðaltal áætlaðrar meðgöngulengdar [EGA] var 31 vika eða á bilinu 26-36 vikur) og borið saman við u.þ.b. 100 fullbura (meðaltal áætlaðrar meðgöngulengdar var 39 vikur eða á bilinu 37-42 vikur).

Ónæmissvörun hjá fyrirburum og fullburum var borin saman með því að nota hlutfall þeirra einstaklinga sem náðu þéttni IgG bindandi mótefna gegn pneumokokka fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mánuði eftir frumbólusetninguna fyrir ungbörn, aðferðinni sem notuð var til að bera saman ónæmingargetu Prevenar 13 og Prevenar samkvæmt viðmiðunarreglum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.

Meira en 85% náðu þéttni IgG bindandi mótefna gegn pneumokokka fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mánuði eftir frumbólusetninguna fyrir ungbörn, nema fyrir sermisgerðir 5 (71,7%), 6A (82,7%) og 6B (72,7%) í fyrirburahópnum. Fyrir þessar 3 sermisgerðir var hlutfall fyrirbura sem sýndu svörun marktækt lægri en fullbura. U.þ.b. einum mánuði eftir smábarnaskammtinn þar sem hlutfall einstaklinga í hvorum hóp sem náðu þessu sama mótefnabéttnimarki var  $> 97\%$ , nema fyrir sermisgerð 3 (71% hjá fyrirburum og 79% hjá fullburum). Ekki er vitað hvort ónæmisminni fyrir öllum sermisgerðum var hjá öllum fyrirburum. Almennt var margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) sértækra IgG sermisgerða lægri hjá fyrirburum heldur en fullburum.

Eftir bólusetningu samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir ungbörn var margfeldismeðaltal OPA gilda (OPA geometric mean titers, OPA GMT) hjá fyrirburum svipað og hjá ungbörnum fæddum eftir eðlilega meðgöngulengd, nema fyrir sermisgerð 5, þar sem gildi var lægra hjá fyrirburum. Í samanburði við margfeldismeðaltal OPA gilda eftir bólusetningaráætlun fyrir ungbörn voru gildi eftir bólusetningu samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir eldri börn svipuð eða lægri fyrir 4 sermisgerðir (4, 14, 18C og 19F) og tölfræðilega marktækt hærri fyrir 6 af 13 sermisgerðum (1, 3, 5, 7F, 9V og 19A) hjá fyrirburum, en 10 af 13 sermisgerðum (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A og 23F) hjá ungbörnum fæddum eftir eðlilega meðgöngulengd.

### Börn (12-59 mánaða) sem lokið hafa bólusetningu með Prevenar (7-gildu)

Eftir gjöf staks skammts af Prevenar 13 hjá börnum (12-59 mánaða) sem talin voru hafa lokið

bólusetningu með Prevenar (7-gildu) (annaðhvort 2 eða 3 skammta frumbólusetning ásamt örvunarskammti) var hlutfall þeirra sem náðu sermisþéttni IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  og OPA títra  $\geq 1:8$  a.m.k. 90%. 3 sermisgerðir (1, 5 og 6A) af þeim 6 sermisgerðum sem eru til viðbótar í Prevenar 13 sýndu hins vegar lægri margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) IgG og margfeldismeðaltal (GMT) OPA gilda en hjá börnum sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri bólusetningu með Prevenar 13. Klínískt mikilvægi lægri gilda GMC og GMT er enn óþekkt.

#### Óbólusett börn (12-23 mánaða)

Rannsóknir á notkun Prevenar (7-gilds) hjá óbólusettum börnum (12-23 mánaða) sýndu að 2 skammtar voru nóg til að ná sermisþéttni IgG gegn 6B og 23F sem var svipuð og myndaðist eftir þriggja skammta bólusetningu hjá ungbörnum.

#### Börn og unglingar á aldrinum 5 til 17 ára

Í opinni rannsókn á 592 heilbrigðum börnum og unglingum, þ.m.t. einstaklingar með astma (17,4%), sem gætu verið móttækilegir fyrir pneumókokkasýkingum, olli Prevenar 13 ónæmissvörun gegn öllum 13 sermisgerðunum. Börnum á aldrinum 5 til 10 ára, sem áður höfðu fengið a.m.k. einn skammt af Prevenar, og börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára, sem ekki höfðu áður fengið bóluefni gegn pneumókokkum, var gefinn stakur skammtur af Prevenar 13.

Bæði hjá börnum á aldrinum 5 til 10 ára og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára var ónæmissvörun gegn Prevenar 13 ekki síðri en gegn Prevenar fyrir þær 7 sermisgerðir sem eru sameiginlegar báðum bóluefnunum, og fyrir þær 6 sermisgerðir sem eru til viðbótar í Prevenar 13 var svörunin ekki síðri en eftir fjórða skammt hjá ungbörnum sem voru bólusett á 2, 4, 6 og 12-15 mánaða aldri, mæld sem IgG í sermi.

Hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára var margfeldismeðaltal OPA gilda (OPA geometric mean titers, OPA GMT) 1 mánuði eftir bólusetningu ekki síðri en OPA GMT gildi hjá börnum á aldrinum 5 til 10 ára fyrir 12 af sermisgerðunum 13 (allar nema sermisgerð 3).

#### Ónæmissvörun eftir gjöf undir húð

Gjöf Prevenar 13 undir húð var metin í rannsókn án samanburðar á 185 hraustum japönskum ungbörnum og börnum, sem fengu 4 skammta, við 2, 4, 6 og 12-15 mánaða aldur. Rannsóknin sýndi að öryggi og ónæmismyndun reyndust almennt sambærileg við það sem sést hefur í rannsóknum þar sem bóluefnið er gefið í vöðva.

#### Verkun Prevenar 13

##### *Ífarandi pneumókokkasýking*

Gögn sem birt voru af Lýðheilsustöð Englands (Public Health England) sýndu að fjórum árum eftir að byrjað var að bólusetja með Prevenar sem tveggja skammta frumbólusetningu fyrir ungbörn með örvunarskammti á öðru aldursári og með 94% bóluefnisupptöku, var 98% (95% CI 95; 99) fækkun sjúkdómstilvika af völdum 7 sermisgerða bóluefnisins í Englandi og Wales. Í kjölfarið, fjórum árum eftir að skipt var yfir í Prevenar 13, kom fram frekari fækkun á tilvikum ífarandi pneumókokkasýkinga vegna sermisgerðanna 7 í Prevenar sem var allt frá 76% hjá börnum yngri en 2 ára til 91% hjá börnum 5-14 ára. Sértek fækkun eftir sermisgerð fyrir viðbótarsermisgerðirnar 5 í Prevenar 13 (engin tilvik ífarandi pneumókokkasýkinga af völdum sermisgerðar 5 komu fram) eftir aldurshópum er sýnd í töflu 2 og var allt frá 68% (sermisgerð 3) til 100% (sermisgerð 6A) hjá börnum yngri en 5 ára. Marktak lækkun á tíðni kom einnig fram hjá eldri aldurshópum sem ekki höfðu verið bólusettir með Prevenar 13 (óbein áhrif).

<b>Tafla 2: Sermisgerð tiltekens fjölda tilvika og lækun á tíðni ífarandi pneumokokkasýkinga eftir aldri á árunum 2013/14 samanborið við 2008/09-2009/10 (2008/10) í Englandi og Wales</b>									
	< 5 ára			5 til 64 ára			≥ 65 ára		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% lækun á tíðni (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% lækun á tíðni (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% lækun á tíðni (95% CI*)
<b>Viðbótarsermisgerðir í Prevenar 13</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> Leiðrétt fyrir hlutfall sýna sem voru sermigerðarprófuð, sýna þar sem aldur vantaði, nefnara samanborið við árin 2009/10 og þróun allra ífarandi pneumokokkasýkinga fram að árunum 2009/10 (eftir það var engin leiðrétting gerð). <sup>*</sup> 95% CI þanið (inflated) frá Poisson-bili sem byggist á ofdreifninni 2,1 sem sést á líkani yfir allar ífarandi pneumokokkasýkingar á árunum 2000-06 fyrir gjöf Prevenar. <sup>**</sup> p < 0,005 til að ná yfir 6A þar sem p=0,002									

#### *Miðeyrnabólga (Otitis media)*

Í rannsókn sem birt var í Ísrael þar sem áhrif Prevenar 13 á miðeyrnabólgu eftir tveggja skammta frumbólusetningu auk örvunarskammts á öðru aldursári voru skráð í virkt þýðiseftirlitskerfi, þar sem miðeyrnabólga var tekinn til ræktunar með ástungu á hljóðhimnu (tympanocentesis) hjá ísraelskum börnum yngri en 2 ára með miðeyrnabólgu.

Eftir markaðssetningu Prevenar og síðar Prevenar 13 kom fram lækun á tíðni miðeyrnabólgu fyrir Prevenar sermisgerðirnar auk sermisgerðar 6A úr 2,1 í 0,1 tilfelli á hver 1000 börn (95%) og lækun á tíðni úr 0,9 í 0,1 tilfelli á hver 1000 börn (89%) fyrir viðbótarsermisgerðirnar 1, 3, 5, 7F og 19A fyrir Prevenar 13. Árleg tíðni miðeyrnabólgu óháð orsök lækkaði úr 9,6 tilfellum í 2,1 tilfelli á hver 1000 börn (78%) milli júlí 2004 (áður en Prevenar var sett á markað) og júní 2013 (eftir að Prevenar 13 var markaðssett).

#### *Lungnabólga*

Í fjölsetra áhorfsrannsókn í Frakklandi þar sem gerður var samanburður á tímabiliunum fyrir og eftir að skipt var frá Prevenar yfir í Prevenar 13, kom fram 16% (2060 í 1725 tilfvik) fækkun á tilvikum



lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss á bráðadeildum hjá börnum 1 mánaða til 15 ára. Fækkunin var 53% (167 í 79 tilvik) ( $p < 0,001$ ) fyrir lungnabólgu af fleiðruvökvagerð (pleural effusion) sem smitast hefur utan sjúkrahúss og 63% (64 í 24 tilvik) ( $p < 0,001$ ) fyrir örverufræðilega staðfest tilvik pneumókokkalungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss. Á öðru ári eftir markaðssetningu Prevenar 13 dró úr heildarfjölda lungnabólgu tilvika sem smitast hefur utan sjúkrahúss af völdum viðbótarsermisgerðanna 6 í Prevenar 13 um 74% (27 til 7 stofnar).

Fækkun á tilvikum lungnabólgu sem smitast hefur óháð orsök var mest áberandi hjá yngri bólusetta aldurshópnum þar sem lækun var 31,8% (757 í 516 tilvik) og 16,6% (833 í 695 tilvik) í aldurshópnum  $< 2$  ára og 2 til 5 ára, í sömu röð. Tíðni tilvika hjá eldri, aðallega óbólusettum börnum ( $> 5$  ára) breyttist ekki á meðan rannsókninni stóð.

Í yfirstandandi eftirlitskerfi (2004 til 2013) þar sem skráð eru áhrif Prevenar og síðar Prevenar 13 á tilvik lungnabólgu sem smitast utan sjúkrahúss hjá börnum yngri en 5 ára í Suður-Ísrael með því að nota tveggja skammta frumbólusetningu með örvunarskammti á öðru aldursári, kom fram 68% (95% CI 73; 61) fækkun tilvika lungnabólgu af lungnablöðruggerð (alveolar) sem smitast hefur utan sjúkrahúss í heimsóknum á göngudeild og 32% (95% CI 39; 22) í sjúkrahússinnlögnum eftir að byrjað var að bólusetja með Prevenar 13 í samanburði við tímabilið áður en byrjað var að bólusetja með Prevenar.

### Áhrif á nefkokssmit

Í eftirlitsrannsókn sem gerð var í Frakklandi á börnum sem greindust með bráða miðeyrnabólgu var lagt mat á breytingar á nefkokssmiti (nasopharyngeal carriage) sermisgerða af pneumókokkum eftir notkun Prevenar (7-gilt) og síðar Prevenar 13. Prevenar 13 dró marktækt úr samanlögðu nefkokssmiti af völdum þeirra 6 sermisgerða sem eru í því umfram Prevenar (auk sermisgerðar 6C) og af völdum sermisgerðanna 6C, 7F og 19A hverrar fyrir sig, borið saman við Prevenar. Einng sást minna smit af völdum sermisgerðar 3 (2,5% borið saman við 1,1%;  $p=0,1$ ). Ekkert smit sást af völdum sermisgerðanna 1 og 5.

Áhrif bólusetningar með samsettu bóluefni gegn pneumókokkum á nefkokssmit voru rannsökuð í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem ungbörn í Ísrael fengu annaðhvort Prevenar 13 eða Prevenar (7-gilt) á 2, 4, 6 og 12 mánaða aldri. Prevenar 13 dró marktækt úr samanlögðu nýgreindu nefkokssmiti af völdum þeirra 6 sermisgerða sem eru í því umfram Prevenar (auk sermisgerðar 6C) og af völdum sermisgerðanna 1, 6A, 6C, 7F og 19A hverrar fyrir sig, borið saman við Prevenar. Engin minnkun sást á sermisgerð 3 og fyrir sermisgerð 5 var sýking of fátíð til að unnt væri að meta áhrif. Fyrir 6 þeirra 7 sameiginlegu sermisgerða sem eftir voru sást svipuð tíðni nefkokssmits í báðum hópnum sem fengu hvor sitt bóluefni; marktæk minnkun sást á smiti af völdum sermisgerðar 19F.

Í þessari rannsókn voru færðar sönnur á fækkun *S. pneumoniae* sermisgerða 19A, 19F og 6A sem eru ónæmar fyrir fjölda sýklalyfja. Fækkunin var á bilinu 34% til 62%, mismunandi eftir sermisgerðum og sýklalyfjum.

### Prevenar (7-gilt bóluefni) virk vörn hjá ungbörnum og börnum

Verkun 7-gilds Prevenar var metin í tveimur lykilrannsóknnum – NKCP-rannsókninni (Northern California Kaiser Permanente trial) og FinOM-rannsókninni (Finnish Otitis Media trial). Báðar rannsóknirnar voru slembaðar, tvíblindar samanburðarrannsóknir með virku bóluefni þar sem ungbörnum var slembiraðað til að fá annaðhvort Prevenar eða samanburðarbóluefni (NCKP, CRM-tengt meningokokkabóluefni af sermisgerð C [MnCC]; FinOM, lifrabólgu B bóluefni) í fjögurra-skammta bólusetningaráætlun við 2, 4, 6 og 12-15 mánaða aldur. Niðurstöðurnar um verkun bóluefnanna í þessum rannsóknnum (á ífarandi pneumokokkasýkingum, lungnabólgu og bráðri miðeyrnabólgu) eru settar fram hér á eftir (tafla 3).

<b>Tafla 3: Samantekt á verkun 7-gilds Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Próf</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Bóluefnis-sermisgerð ífarandi pneumokokkasýkinga <sup>3</sup>	30.258	97%	85; 100
NCKP: Klínísk lungnabólga með óeðlilega röntgenmynd af lungum	23.746	35%	4; 56
NCKP: Bráð miðeyrnabólga <sup>4</sup>	23.746		
Heildarfjöldi tilvika		7%	4; 10
Endurtekin bráð miðeyrnabólga (3 tilvik á 6 mánuðum, eða 4 tilvik innan 1 árs)		9%	3; 15
Endurtekin bráð miðeyrnabólga (5 tilvik á 6 mánuðum, eða 6 tilvik innan 1 árs)		23%	7; 36
Rör sett í eyru		20%	2; 35
FinOM: AOM	1.662		
Heildarfjöldi tilvika		6%	-4; 16
Öll tilfelli bráðrar miðeyrnabólgu af völdum penumokokka		34%	21; 45
Bráð miðeyrnabólga af völdum sermisgerðar bóluefnisins		57%	44; 67
<sup>1</sup> Samkvæmt rannsóknaráætlun			
<sup>2</sup> Verkun bóluefnis			
<sup>3</sup> Október 1995 til 20. apríl 1999			
<sup>4</sup> Október 1995 til 30. apríl 1998			

### Verkun Prevenar (7-gilds)

Verkun 7-gilds Prevenar (bæði bein og óbein verkun) gegn pneumokokkasýkingum hefur verið metin bæði eftir þriggja-skammta og tveggja-skammta frumbólusetningar ungbarna, í báðum tilvikum ásamt örvunarskammti (tafla 4). Í kjölfar útbreiddar notkunar Prevenar, hefur tíðni ífarandi pneumokokkasýkinga lækkað talsvert jafnt og þétt.

Samkvæmt skimun í Bretlandi var virkni gegn ákveðnum sermisgerðum, eftir 2 skammta hjá börnum yngri en 1 árs, talin vera 66% (-29; 91%) fyrir sermisgerð 6B og 100% (25; 100%) fyrir sermisgerð 23F.

<b>Tafla 4. Samantekt á verkun 7-gilds Prevenar gegn ífarandi pneumokokkasýkingum</b>			
<b>Land</b>	<b>Ráðlögð bólusetningaráætlun</b>	<b>Fækkun sýkinga, %</b>	<b>95% CI</b>
<b>Ár innleiðingar</b>			
Bretland (England og Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, og 13 mánaða	<u>Sermisgerðir í bóluefni:</u> Tveir skammtar fyrir 1 árs aldur: 85%	49; 95%
Bandaríkin (2000)	2, 4, 6 og 12-15 mánaða		
Börn < 5 <sup>2</sup>		Sermisgerðir í bóluefni: 98% Allar sermisgerðir: 77%	97; 99% 73; 79%
Einstaklingar ≥ 65 <sup>3</sup>		Sermisgerðir í bóluefni: 76% Allar sermisgerðir: 38%	Á ekki við Á ekki við
Kanada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, og 12 mánaða	Allar sermisgerðir: 73% <u>Sermisgerðir í bóluefni:</u> 99% eftir 2-skammta ungbarnabólusetningu  100% eftir að allri bólusetningaráætluninni er lokið	Á ekki við 92; 100%  82; 100%
<sup>1</sup> Börn < 2 ára, Útreiknuð virkni bóluefnisins frá og með júní 2008 (Broome aðferð)			
<sup>2</sup> 2005 gögn			
<sup>3</sup> 2004 gögn			
<sup>4</sup> Börn < 5 ára, janúar 2005 til desember 2007. Heildarvirkni fyrir venjubundna 2+1 bólusetningaráætlun liggur ekki fyrir eins og er.			

### Bráð miðeyrnabólga

Einnig hefur verið fylgst með verkun Prevenar í 3+1 áætlun gegn bráðri miðeyrnabólgu og lungnabólgu eftir innleiðingu bólusetningaráætlunarinnar á landsvísi. Í afturvirknu mati á upplýsingum úr stórum tryggingagagnabanka í Bandaríkjunum höfðu læknisheimsóknir vegna bráðrar eyrnabólgu minnkað um 42,7% og lyfjaávisanir vegna bráðrar eyrnabólgu um 41,9% hjá börnum yngri en 2 ára, samanborið við tölur fyrir markaðssetningu bóluefnisins (2004 samanborið við 1997-99). Í sams konar greiningu kom fram að sjúkrahúsinnlögnum og komum á göngudeild vegna lungnabólgu, af hvaða orsökum sem er, hafði fækkað um 52,4% og 41,1%, í hvoru tilviki fyrir sig. Í þeim tilvikum sem greind voru sem lungnabólga af völdum pneumokokka hafði sjúkrahúsinnlögnum fækkað um 57,6% og komum á göngudeild um 46,9% hjá börnum yngri en 2 ára, samanborið við tölur fyrir markaðssetningu bóluefnisins (2004 samanborið við 1997-99). Þótt ekki sé hægt að álykta um orsakasamhengi út frá slíkri greiningu á upplýsingum, benda þessar niðurstöður til þess að Prevenar gegni mikilvægu hlutverki í að draga úr álagi vegna sýkinga í slímhúðum (bráðrar miðeyrnabólgu og lungnabólgu) hjá markhópnum.

### Rannsókn á verkun hjá fullorðnum 65 ára og eldri

Verkun gegn lungnabólgu af völdum pneumokokka af bóluefnisgerð (vaccine-type;VT) sem smitast hefur utan sjúkrahúss (CAP) og ífarandi pneumokokkasýkingum (IPD) var metin í stórrí, slembiráðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) í Hollandi. 84.496 einstaklingar, 65 ára og eldri, fengu eina bólusetningu með annaðhvort Prevenar 13 eða lyfleysu í 1:1 slembiröðun.

Sjálfbóðaliðar  $\geq 65$  ára sem tóku þátt í CAPiTA-rannsókninni gætu verið frábrugðnir þeim sem leita bólusetningar hvað varðar lýðfræði og heilsufarsleg einkenni.

Fyrsta tilvik lungnabólgu sem krafðist sjúkrahúsinnlagningar og var staðfest með röntgenmynd af lungum greindist hjá u.þ.b. 2% þýðisins ( $n=1.814$  einstaklingar), þar af voru 329 tilvik staðfest sem pneumokokka CAP og 182 tilvik voru pneumokokka CAP af bóluefnisgerð hjá þýðinu samkvæmt rannsóknaráætlun og þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (modified intent to treat (mITT)).

Sýnt var fram á verkun fyrir aðal- og aukaendapunkta hjá þýðinu samkvæmt rannsóknaráætlun (sjá töflu 5).

Tafla 5: Verkun bóluefnis (VE) fyrir aðal- og aukaendapunkta í CAPiTA rannsókninni (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun)					
Endapunktur verkunar	Tilvik			VE (%) (95,2% CI)	p-gildi
	Sam-tals	Prevenar 13 hópur	Lyfleysu-hópur		
<i>Aðalendapunktur</i>					
<b>Fyrsta tilvik af staðfestri pneumokokka CAP af bóluefnisgerð</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Aukaendapunktur</i>					
<b>Fyrsta tilvik af staðfestri NB/NI<sup>1</sup> pneumokokka CAP af bóluefnisgerð</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Fyrsta tilvik af IPD<sup>2</sup> af bóluefnisgerð</b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

<sup>1</sup>NB/NI – án bakteríublóðsýkingar/ekki ífarandi

<sup>2</sup>IPD – ífarandi pneumokokkasýking

Varanleiki verndandi áhrifa gegn fyrsta tilviki pneumokokka CAP af bóluefnisgerð, NB/NI pneumokokka CAP af bóluefnisgerð og ífarandi pneumokokkasýkingu af bóluefnisgerð náði yfir tímabil 4 ára rannsóknarinnar.

Rannsóknin var ekki hönnuð til að sýna fram á verkun í undirhópum og fjöldi sjúklinga  $\geq 85$  ára var ekki nægilegur til að sýna fram á verkun í þeim aldurshóp.

Notuð var *post-hoc* greining til að meta eftirfarandi áhrif á lýðheilsu við klínískri CAP (eins og skilgreint í CAPiTA rannsókninni og byggt á klínískum niðurstöðum óháð íferð samkvæmt myndgreiningu eða staðfestingu á orsök): verkun bóluefnis (VE), tíðnilækkun (IRR) og fjöldi sem þarf að bólusetja (NNV) (sjá töflu 6).

IRR, sem einnig er vísað til sem sjúkdómstilvik sem hægt er að koma í veg fyrir með bólusetningu, er fjöldi sjúkdómstilvika sem hægt er að koma í veg fyrir með bólusetningu á hver 100.000 mannaár skoðunar.

Í töflu 6 er NNV mælieining sem merkir fjölda einstaklinga sem þarf að bólusetja til að koma í veg fyrir eitt klínískt tilvik af CAP.

Tafla 6: Verkun bóluefnis (VE) gegn klínísku CAP*							
	Tilvik		Verkun bóluefnis <sup>1</sup> % (95% CI) (einhlíða p-gildi)	Tíðni á hver 100.000 mannaár skoðunar		Tíðni-lækkun <sup>2</sup> (95% CI)	Fjöldi sem þarf að bólusetja <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Lyfleysa		Prevenar 13	Lyfleysa		
Greining á öllum tilvikum	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Greining á fyrsta tilviki	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Sjúklingar með a.m.k. tvennt af eftirfarandi: hósti; graftarhráki, hiti  $> 38^{\circ}\text{C}$  eða  $< 36,1^{\circ}\text{C}$ ; lungnabólga (greind við hlustun); hvítfrumafjöldun; C-viðbragðspróteingildi  $> 3$  sinnum eðlileg efri mörk; blóðsúrefnisskortur með hlutabrygting súrefnis  $< 60$  mm Hg við öndun andrúmslofts.

<sup>1</sup> Notað var Poisson aðhvarfslíkan með slembihrifum til að reikna verkun bóluefnis.

<sup>2</sup> Á hver 100.000 mannaár skoðunar. IRR er reiknað sem tíðni hjá lyfleysuhópnum að frádreginni tíðni hjá bóluefnishópnum og var stærðfræðilega jafngilt  $\text{VE} \times \text{tíðni}$  hjá lyfleysuhópnum.

<sup>3</sup> Byggt á 5-ára endingu varnar. NNV er ekki tíðni heldur gefur það til kynna fjölda tilvika sem var komið í veg fyrir miðað við tiltekinn fjölda bólusettra einstaklinga. NNV tekur einnig til tímalengdar rannsóknarinnar eða endingar varnar og er reiknað sem 1 deilt með margfeldi IRR og endingar varnar (eða tímalengdar rannsóknar)  $(=1/(\text{IRR} \times \text{tímalengd}))$ .

#### Rannsóknir á ónæmingargetu hjá fullorðnum $\geq 18$ ára og öldruðum

Ekki hefur verið skilgreint hvaða þéttni IgG mótefna gegn fjölsykrum pneumokokka, sértækra fyrir tiltekna sermisgerðir, þarf til að veita vörn. Í öllum klínískum lykilrannsóknum var próf sem byggði á opsonín-miðluðu agnaáti (opsonophagocytosis assay, OPA), sértækt fyrir hverja sermisgerð, notað sem vísir til að meta hugsanlega virkni gegn ífarandi sýkingum og lungnabólgu af völdum pneumokokka. Reiknað var margfeldismeðaltal OPA gilda (OPA geometric mean titers, OPA GMT), sem mæld voru 1 mánuði eftir hverja bólusetningu. OPA gildi eru sýnd sem þynningarstuðull mestu þynningar sem skerðir lifun pneumokokka um a.m.k. 50%.

Lykilrannsóknir á Prevenar 13 voru hannaðar til að sýna fram á að virk OPA mótefnasvörðun fyrir 13 sermisgerðir bóluefnisins væri ekki verri og í sumum tilfellum betri en fyrir þær 12 sermisgerðir sem einnig er að finna í skráðu 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] einum mánuði eftir bólusetningu. Mótefnasvörðun fyrir sermisgerð 6A, sem eingöngu er að finna í Prevenar 13, var metin með því að sýna fram á 4-falda hækkun sértækra OPA gilda frá því sem var fyrir bólusetningu.

Fimm klínískar rannsóknir voru gerðar í Evrópu og Bandaríkjunum til að leggja mat á ónæmingargetu Prevenar 13 hjá mismunandi aldurshópum á bilinu 18-95 ára. Úr þessum klínísku rannsóknum á

Prevenar 13 hafa fengist gögn um ónæmingargetu hjá fullorðnum 18 ára og eldri, þ.m.t. fullorðnir 65 ára og eldri sem áður höfðu verið bólusettir með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsóknunum. Þátttakendur í hverri rannsókn voru bæði heilbrigðir einstaklingar, einstaklingar með starfandi ónæmiskerfi og stöðuga undirliggjandi kvilla sem vitað er að auka líkur á sýkingum af völdum pneumokokka (þ.e. langvinnum hjarta- og æðasjúkdómum, langvinnum lungnasjúkdómum, þ.m.t. astma, nýrnakvillum, sykursýki og langvinnum lifrarkvillum, þ.m.t. af völdum áfengisneyslu) og einstaklingar með áhættuþætti svo sem reykingar og misnotkun áfengis.

Sýnt hefur verið fram á ónæmingargetu og öryggi Prevenar 13 hjá fullorðnum 18 ára og eldri, þ.m.t. hjá þeim sem áður höfðu verið bólusettir með bóluefni gegn fjölsykrum pneumokokka.

*Fullorðnir sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni*  
Í beinni samanburðarrannsókn á fullorðnum á aldrinum 60-64 ára fengu þátttakendur stakan skammt af annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Í sömu rannsókn fékk annar hópur fullorðinna einstaklinga á aldrinum 50-59 ára og enn annar hópur á aldrinum 18-49 ára fékk stakan skammt af Prevenar 13.

Í töflu 7 eru borin saman OPA GMT gildi 1 mánuði eftir bólusetningu hjá einstaklingum á aldrinum 60-64 ára sem fengu stakan skammt af annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni og einstaklingum á aldrinum 50-59 ára sem fengu stakan skammt af Prevenar 13.

<b>Tafla 7: OPA GMT gildi hjá einstaklingum á aldrinum 60-64 ára sem fengu Prevenar 13 eða 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni (PPSV23) og einstaklingum á aldrinum 50-59 ára sem fengu Prevenar 13<sup>a,b,c</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13</b>	
	<b>50-59 ára</b>	<b>60-64 ára</b>	<b>60-64 ára</b>	<b>50-59 ára borið</b>		<b>borið saman við</b>	
	<b>N=350-384</b>	<b>N=359-404</b>	<b>N=367-402</b>	<b>saman við</b>		<b>PPSV23,</b>	
				<b>60-64 ára</b>		<b>60-64 ára</b>	
<b>Sermisgerð</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI)</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% 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> Jafngildi (non-inferiority) var skilgreint sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 0,5.

<sup>b</sup> Tölfræðilega marktækt meiri svörun var skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 1.

<sup>c</sup> Fyrir sermisgerð 6A<sup>†</sup>, sem eingöngu er að finna í Prevenar 13, var tölfræðilega marktækt meiri svörun skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 2.

Hjá fullorðnum á aldrinum 60-64 ára voru OPA GMT gildi fyrir Prevenar 13 ekki verri en OPA GMT gildi fyrir 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni fyrir þær tólf sermisgerðir sem er að finna í báðum bóluefnunum. Fyrir 9 sermisgerðir voru OPA gildi tölfræðilega marktækt hærri hjá þeim sem fengu Prevenar 13.

Hjá fullorðnum á aldrinum 50-59 ára voru OPA GMT gildi fyrir allar 13 sermisgerðir í Prevenar 13 ekki verri en hjá fullorðnum á aldrinum 60-64 ára. Fyrir 9 sermisgerðir var ónæmissvörun aldurstengd

Þannig að einstaklingar á aldrinum 50-59 ára sýndu tölfræðilega marktækt meiri svörun en einstaklingar á aldrinum 60-64 ára.

Hjá öllum fullorðnum  $\geq 50$  ára sem fengu stakan skammt af Prevenar 13 voru OPA gildi fyrir sermisgerð 6A marktækt hærri en fyrir einstaklinga  $\geq 60$  ára sem fengu stakan skammt af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13 höfðu OPA gildi lækkað frá því sem þau voru einum mánuði eftir bólusetningu, en OPA gildi fyrir allar sermisgerðir voru þó enn hærri en þau voru fyrir bólusetningu:

	OPA GMT gildi við upphaf rannsóknar	OPA GMT gildi einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13
Fullorðnir einstaklingar á aldrinum 50-59 ára sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni	5 til 45	20 til 1234
Fullorðnir einstaklingar á aldrinum 60-64 ára sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni	5 til 37	19 til 733

Tafla 8 sýnir OPA GMT 1 mánuði eftir stakan skammt af Prevenar 13 hjá 18-49 ára samanborið við 60-64 ára.

Tafla 8: OPA GMT gildi hjá fullorðnum einstaklingum á aldrinum 18-49 ára og 60-64 ára sem fengu Prevenar 13 <sup>a,b</sup>				
	18-49 ára N=836-866	60-64 ára N=359-404	18-49 ára samanborið við 60-64 ára	
Sermisgerð	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> Jafngildi (non-inferiority) var skilgreint sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri herra en 0,5.

<sup>b</sup> Tölfræðilega marktækt meiri svörun var skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri herra en 1.

<sup>c</sup> Öryggismörk (CI) fyrir hlutfallið eru öfugar umbreytingar á öryggisbili byggðu á Student t dreifingunni fyrir meðaltalsmun á logaritma mælinganna.

Hjá fullorðnum á aldrinum 18-49 ára voru OPA GMT gildi fyrir allar 13 sermisgerðirnar í Prevenar 13 jafngild Prevenar 13 svöruninni hjá fullorðnum á aldrinum 60-64 ára.

Einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13 höfðu OPA títrar lækkað frá því sem þau voru einum mánuði eftir bólusetningu, en OPA títrar fyrir allar sermisgerðir voru þó enn hærri en þeir voru í upphafi.

	OPA GMT gildi við upphaf rannsóknar	OPA GMT gildi einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13
Fullorðnir einstaklingar 18-49 ára sem höfðu ekki verið bólusettir áður með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.	5 til 186	23 til 2948

Fullorðnir einstaklingar sem bólusettir höfðu verið áður með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni Ónæmissvörun við Prevenar 13 og 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefni var borin saman hjá fullorðnum á aldrinum  $\geq 70$  ára, sem höfðu fengið einn skammt af pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni.

Tafla 9 ber saman OPA GMT, 1 mánuði eftir að fullorðnum einstaklingum á aldrinum  $\geq 70$  ára, sem höfðu verið bólusettir með pneumokokkafjölsykrubóluefni, var gefinn stakur skammtur af annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Tafla 9 - OPA GMT hjá fullorðnum einstaklingum $\geq 70$ ára sem áður höfðu verið bólusettir gegn fjölsykrum pneumokokka og fengu annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni (PPSV23) <sup>a,b,c</sup>				
Sermisgerð	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA GMT Samanborið við PPSV23	
	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <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> Jafngildi (non-inferiority) var skilgreint sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 0,5.

<sup>b</sup> Tölfræðilega marktækt meiri svörun var skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 1.

<sup>c</sup> Fyrir sermisgerð 6A<sup>†</sup>, sem eingöngu er að finna í Prevenar 13, var tölfræðilega marktækt meiri svörun skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 2.

Hjá fullorðnum einstaklingum sem höfðu verið bólusettir með bóluefni gegn fjölsykrum pneumokokka a.m.k. 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni voru OPA GMT gildi fyrir Prevenar 13 ekki verri en OPA GMT gildi fyrir 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni fyrir þær tólf sermisgerðir sem er að finna í báðum bóluefnunum. Ennfremur var í rannsókninni sýnt fram á tölfræðilega marktækt hærri OPA gildi fyrir tíu af þeim tólf sermisgerðum sem er að finna í báðum bóluefnunum. Ónæmissvörun gegn sermisgerð 6A var tölfræðilega marktækt meiri eftir bólusetningu með Prevenar 13 en eftir bólusetningu með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13 hjá fullorðnum á aldrinum 70 ára og eldri, sem höfðu verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni, höfðu OPA títrar lækkað frá því sem þeir voru einum mánuði eftir bólusetningu, en OPA títrar fyrir allar sermisgerðir voru þó enn hærri en þeir voru í upphafi.

	OPA GMT gildi við upphaf rannsóknar	OPA GMT gildi einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13
Fullorðnir einstaklingar $\geq 70$ ára sem höfðu verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k 5 árum áður	9 til 122	18 til 381

### Ónæmissvörun hjá sérstökum sjúklingahópum

Sjúklingar með neðangreinda sjúkdóma eru í aukinni hættu á að fá pneumokokkasjúkdóm. Klínískt vægi mótefnamagnsins sem kom fram með Prevenar 13 hjá þessum sérstöku sjúklingahópum er óþekkt.

#### *Sigðfrumublóðleysi*

Opin rannsókn án samanburðarhóps, sem framkvæmd var í Frakklandi, á Ítalíu, í Bretlandi, Bandaríkjunum, Líbanon, Egyptalandi og Sádi-Arabíu, með 2 skömmtum af Prevenar 13 sem gefnir voru með 6 mánaða millibili var gerð hjá 158 börnum og unglíngum  $\geq 6$  til  $< 18$  ára með sigðfrumublóðleysi, sem höfðu áður verið bólusett með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 6 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina. Eftir fyrstu bólusetninguna reyndist mótefnamagnið sem Prevenar 13 náði og mælt var bæði með IgG margfeldismeðaltalsþéttni og OPA margfeldismeðaltalsþéttni, tölfræðilega marktækt hærra í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan skammtinn reyndist ónæmissvörunin sambærileg við svörunina eftir fyrsta skammtinn. Einu ári eftir annan skammtinn reyndist mótefnamagnið, sem mælt var bæði með IgG margfeldismeðaltalsþéttni og OPA margfeldismeðaltalsþéttni, hærra en magnið fyrir fyrsta skammtinn af Prevenar 13, nema fyrir IgG margfeldismeðaltalsþéttni fyrir sermisgerðir 3 og 5, sem var tölulega svipuð.

*Vidbótarupplýsingar um ónæmingargetu Prevenar (7-gilds): Börn með sigðfrumublóðleysi*  
Ónæmingargeta Prevenar hefur verið metin í opinni, fjölsetra rannsókn á 49 ungbörnum með sigðfrumublóðleysi. Börn voru bólusett með Prevenar (3 skammtar með eins mánaðar millibili frá 2 mánaða aldri). 46 þeirra fengu einnig 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni á 15–18 mánaða aldri. Eftir frumbólusetninguna náðu 95,6% einstaklinganna mótefnamagni upp á a.m.k. 0,35  $\mu\text{g/ml}$  fyrir allar sjö sermisgerðir Prevenar. Marktæk aukning sást á þéttni mótefna gegn þessum sjö sermisgerðum eftir bólusetningu með fjölsykrinum, sem gefur til kynna gott ónæmisminni.

#### *HIV-sýking*

##### *Börn og fullorðnir sem ekki hafa verið bólusett áður með bóluefni gegn pneumokokkum*

HIV-sýkt börn og fullorðnir með  $\text{CD4} \geq 200$  frumur/ $\mu\text{l}$  (meðaltal 717,0 frumur/ $\mu\text{l}$ ), veirumagn í blóði  $< 50.000$  eintök/ml (meðaltal 2090,0 eintök/ml), án alnæmistengdra sjúkdóma, og sem höfðu ekki verið bólusett áður með bóluefni gegn pneumokokkum, fengu 3 skammta af Prevenar 13. Í samræmi við almennar ráðleggingar var gefinn stakur skammtur af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni í kjölfarið. Bóluefni var gefið á 1 mánaða fresti. Ónæmissvörun var metin hjá 259-270 matshæfum einstaklingum u.þ.b. 1 mánuði eftir hvern skammt af bóluefni. Eftir fyrsta skammt reyndist mótefnamagnið af völdum Prevenar 13, sem mælt var bæði með IgG margfeldismeðaltalsþéttni og OPA margfeldismeðaltalsþéttni, tölfræðilega marktækt hærra í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan og þriðja skammt af Prevenar 13 reyndist ónæmissvörunin svipuð eða hærri en svörunin eftir fyrsta skammt.

##### *Fullorðnir sem hafa verið bólusettir áður með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni*

HIV-sýktir, fullorðnir einstaklingar  $\geq 18$  ára með  $\text{CD4} \geq 200$  frumur/ $\mu\text{l}$  (meðaltal 609,1 fruma/ $\mu\text{l}$ ) og veirumagn í blóði  $< 50.000$  eintök/ml (meðaltal 330,6 eintök/ml) sem voru án alnæmistengdra sjúkdóma og höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 6 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina, fengu 3 skammta af Prevenar 13 við skráningu í rannsóknina, 6 mánuðum og 12 mánuðum eftir fyrsta skammtinn af Prevenar 13. Ónæmissvörun var metin hjá 231-255 matshæfum einstaklingum u.þ.b. 1 mánuði eftir hvern skammt af Prevenar 13. Eftir fyrsta skammtinn náðist mótefnamagn sem mælt var bæði með IgG margfeldismeðaltalsþéttni og OPA margfeldismeðaltalsþéttni, sem reyndist tölfræðilega marktækt hærra í samanburði við magnið fyrir



bólusetningu. Eftir annan og þriðja skammtinn af Prevenar 13 reyndist ónæmissvörunin sambærileg eða hærri en svörunin eftir fyrsta skammtinn. Í rannsókninni höfðu 162 einstaklingar fengið einn skammt áður af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, 143 einstaklingar tvo skammta og 26 einstaklingar fleiri en tvo skammta áður af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Einstaklingar sem fengu áður tvo eða fleiri skammta af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni sýndu svipaða ónæmissvörun og einstaklingar sem fengu stakan skammt.

#### *Blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla*

Börn og fullorðnir sem gangast undir ósamgena, blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu á aldrinum  $\geq 2$  ára með fullt sjúkdómshlé á undirliggjandi sjúkdómi samkvæmt blóðmynd, eða með mjög gott sjúkdómshlé að hluta, ef um er að ræða eítílfrumukrabbamein og mergæxli, fengu þrjá skammta af Prevenar 13 þar sem að minnsta kosti 1 mánuður leið á milli skammta. Fyrsti skammtur var gefinn 3-6 mánuðum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Fjórði skammtur (örvunarskammtur) af Prevenar 13 var gefinn 6 mánuðum eftir þriðja skammti. Í samræmi við almennar ráðleggingar var gefinn stakur skammtur af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni 1 mánuði eftir fjórða skammt af Prevenar 13. Ónæmissvörun sem mæld var með IgG margfeldismeðaltalsþéttni var metin hjá 168-211 matshæfum einstaklingum u.þ.b. 1 mánuði eftir bólusetningu. Aukning var í mótetnamagni af völdum Prevenar 13 eftir hvern skammt af Prevenar 13. Ónæmissvörun eftir fjórða skammt af Prevenar 13 hækkaði marktækt fyrir allar sermisgerðir í samanburði við svörun eftir þriðja skammt. Mótetnaþéttni virkra mótetna (OPA títrar) var ekki mæld í þessari rannsókn.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Á ekki við.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka eða endurtekna skammta, staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroskun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Succinic sýra  
Polysorbat 80  
Vatn fyrir stungulyf

Sjá ónæmisglæði í kafla 2.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Prevenar 13 er stöðugt við allt að 25°C í fjóra daga. Að þeim tíma liðnum á að nota Prevenar 13 eða

farga því. Þessar upplýsingar eru til leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn ef upp koma tímabundin hitastigsfrávik.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

0,5 ml af stungulyfi, dreifu í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með gúmmítappa á stimplinum (latexfrítt klórbútýlgúmmí) og hlífðarhettu á endanum (latexfrítt ísóprenbrómbútýlgúmmí).

Pakkningastærðir með 1, 10 eða 50 sprautum, með eða án nála.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Við geymslu getur myndast hvítt botnfall og tær lausn sem flýtur ofan á. Þetta eru ekki merki um skemmdir.

Bóluefnið á að hrista vel fyrir notkun til þess að fá einsleita hvíta dreifu áður en loft er losað úr sprautunni. Bóluefnið skal skoða með tilliti til agna og annarra eðlislegra breytinga áður en það er notað. Notið ekki bóluefnið ef það er ekki eins og það á að vera.

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. desember 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Prevenar 13 stungulyf, dreifa, í stakskammtahettuglasi samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (13-gilt, aðsogað)

## 2. INNIHALDSLÝSING

1 skammtur (0.5 ml) inniheldur:

Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 1 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 3 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 4 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 5 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 6A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 6B <sup>1</sup>	4,4 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 7F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 9V <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 14 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 18C <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 19A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 19F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 23F <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup>Tengt CRM<sub>197</sub> flutningspróteini, aðsogað á álfosfat.

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 32 µg CRM<sub>197</sub> flutningsprótein og 0,125 mg af áli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa, í stakskammtahettuglasi.  
Bóluefnið er einsleit hvít dreifa.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Virk ónæmisaðgerð gegn ífarandi sýkingum, lungnabólgu og bráðri miðeyrnabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae* hjá ungbörnum, börnum og unglingum á aldrinum 6 vikna til 17 ára.

Virk ónæmisaðgerð gegn ífarandi sýkingum og lungnabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae*, hjá fullorðnum ≥ 18 ára og öldruðum.

Sjá kafla 4.4 og 5.1 varðandi upplýsingar um varnir gegn sértækum sermisgerðum pneumokokka.

Taka á ákvörðun um notkun Prevenar 13 á grundvelli opinberra leiðbeininga með tilliti til þeirrar áhættu sem ífarandi sýkingar og lungnabólga hafa á mismunandi aldurshópa, undirliggjandi sjúkdóma jafnt sem breytileika í faraldsfræði sermigerða eftir landsvæðum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Bólusetningaráætlanir fyrir Prevenar 13 skulu byggðar á opinberum leiðbeiningum.

## Skammtar

### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Mælt er með því að ungbörn sem fá fyrsta bólusetningarskammt með Prevenar 13 ljúki bólusetningaráætluninni með Prevenar 13.

### Ungbörn á aldrinum 6 vikna til 6 mánaða

#### *Þriggja skammta frumbólusetning*

Ráðlögð bólusetningaráætlun samanstendur af fjórum 0,5 ml skömmtum. Frumbólusetningin fyrir ungbörn samanstendur af þremur skömmtum og er fyrsti skammturinn venjulega gefinn við 2 mánaða aldur og síðan á að líða a.m.k. 1 mánuður á milli skammta. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá sex vikna aldri. Mælt er með því að fjórði skammturinn (örvunarskammturinn) sé gefinn á milli 11 og 15 mánaða aldurs.

#### *Tveggja skammta frumbólusetning*

Einnig er mögulegt að gefa Prevenar 13 sem hluta af vanalegri áætlun um ungbarnabólusetningar, og má bólusetja með því að gefa þrjá 0,5 ml skammta. Fyrsta skammtinn má gefa frá 2 mánaða aldri og síðan skal gefa annan skammt 2 mánuðum seinna. Mælt er með því að þriðji skammturinn (örvunarskammturinn) sé gefinn á milli 11 eða 15 mánaða aldurs (sjá kafla 5.1).

### Fyrirburar (< 37 vikna meðganga)

Hjá fyrirburum samanstendur ráðlögð bólusetningaráætlun af fjórum 0,5 ml skömmtum. Frumbólusetningin fyrir ungbörn samanstendur af þremur skömmtum og er fyrsti skammturinn gefinn við 2 mánaða aldur og síðan á að líða a.m.k. 1 mánuður á milli skammta. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá sex vikna aldri. Mælt er með því að fjórði skammturinn (örvunarskammturinn) sé gefinn á milli 11 og 15 mánaða aldurs (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### Óbólusett ungbörn og börn ≥ 7 mánaða

#### *Ungbörn á aldrinum 7-11 mánaða*

Tveir 0,5 ml skammtar, gefnir með a.m.k. 1 mánaðar millibili. Mælt er með því að þriðji skammturinn sé gefinn á öðru aldursári barnsins.

#### *Börn á aldrinum 12-23 mánaða*

Tveir 0,5 ml skammtar, gefnir með a.m.k. 2 mánaða millibili (sjá kafla 5.1).

#### *Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára*

Einn stakur 0,5 ml skammtur.

### Prevenar 13 bólusetningaráætlun fyrir ungbörn og börn sem áður hafa verið bólusett með Prevenar (7-gildu) (*Streptococcus pneumoniae* sermisgerðum 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, og 23F)

Prevenar 13 inniheldur sömu 7 sermisgerðirnar og Prevenar og notar sama flutningspróteinið, CRM<sub>197</sub>.

Ungbörn og börn sem hafa byrjað bólusetningaráætlunina með Prevenar geta lokið bólusetningunni með því að skipta yfir á Prevenar 13 hvenær sem er í áætluninni.

#### *Ung börn (12-59 mánaða) sem lokið hafa bólusetningu með Prevenar (7-gildu)*

Ung börn sem talin eru hafa lokið bólusetningu með Prevenar (7-gildu) ættu að fá einn 0,5 ml skammt af Prevenar 13 til að vekja ónæmissvar gegn þeim 6 sermisgerðum sem þar eru til viðbótar. Gefa á þennan skammt af Prevenar 13 a.m.k. 8 vikum eftir síðasta skammt af Prevenar (7-gildu) (sjá kafla 5.1).

### *Börn og unglingar 5–17 ára*

Börn á aldrinum 5 til 17 ára mega fá einn skammt af Prevenar 13 ef þau hafa áður verið bólusettt með einum eða fleirum skömmtum af Prevenar. Gefa á þennan skammt af Prevenar 13 a.m.k. 8 vikum eftir að síðasti skammturinn af Prevenar (7-gilt) var gefinn (sjá kafla 5.1).

### Fullorðnir > 18 ára og aldraðir

Einn stakur skammtur.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um þörf fyrir endurbólusetningu með öðrum skammti af Prevenar 13.

Ef notkun 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis er talin viðeigandi ætti að gefa Prevenar 13 á undan, óháð fyrri bólusetningum gegn pneumokokkum (sjá kafla 4.5 og 5.1).

### Sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar með undirliggjandi sjúkdóma sem auka hættuna á því að þeir fái ífarandi pneumokokkasjúkdóm (s.s. einstaklingar með sigðfrumublóðleysi eða HIV-sýkingu), þ.m.t. þeir sem hafa áður verið bólusetttir með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, mega fá a.m.k. einn skammt af Prevenar 13 (sjá kafla 5.1).

Hjá einstaklingum sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu samanstendur ráðlögð bólusetningaráætlun af fjórum skömmtum af Prevenar 13, hverjum 0,5 ml. Frumbólusetning samanstendur af þremur skömmtum, þar sem fyrsti skammtur er gefinn 3 til 6 mánuðum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og að minnsta kosti 1 mánuður líður á milli skammta. Mælt er með því að fjórði skammtur (örvunarskammtur) sé gefinn 6 mánuðum eftir þriðja skammt (sjá kafla 5.1).

### Lyfjagjöf

Bóluefnið skal gefið með inndælingu í vöðva. Ákjósanlegustu staðirnir eru utanvert á framanverðu læri („vastus lateralis“ vöðvi) hjá ungbörnum og í axlarvöðva á upphandlegg hjá ungum börnum og fullorðnum.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir barnaveikitoxóíði.

Eins og við á um önnur bóluefni skal fresta bólusetningu með Prevenar 13 hjá einstaklingum sem eru bráðveikir og með hita. Hins vegar eru vægar sýkingar, svo sem kvef, ekki ástæða til frestunar bólusetningar.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Ekki má gefa Prevenar 13 í bláæð.

Eins og við á um öll bóluefni til inndælingar skal viðeigandi læknishjálp og eftirlit ávallt vera til staðar ef sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð koma fyrir í kjölfar bólusetningar.

Ekki má gefa bóluefnið sem inndælingu í vöðva hjá einstaklingum með blóðflagnafæð eða blæðingarsjúkdóma sem valda því að þau mega ekki fá inndælingu í vöðva, en gefa má bóluefnið undir húð ef ávinningur vegur augljóslega þyngra en áhætta (sjá kafla 5.1). Prevenar 13 veitir aðeins vörn gegn *Streptococcus pneumoniae* sermisgerðum sem eru í bóluefninu. Það veitir ekki vörn gegn öðrum örverum sem valda ífarandi sýkingum, lungnabólgu eða miðeyrnabólgu. Eins og við á um öll bóluefni er ekki öruggt að allir einstaklingar sem fá Prevenar 13 séu varðir fyrir sýkingum af völdum pneumokokka. Fyrir nýjustu faraldsfræðilegar upplýsingar í þínu landi skaltu ráðfæra þig við viðkomandi stofnun.

Einstaklingar með skerta ónæmissvörun, hvort sem er vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla, HIV sýkingar eða af öðrum ástæðum, geta sýnt minni mótefnasvörun við virkri ónæmisáðgerð.

Gögn um öryggi og ónæmismyndandi áhrif liggja fyrir hjá takmörkuðum fjölda einstaklinga með sigðfrumublóðleysi, HIV-sýkingu eða sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1). Ekki liggja fyrir gögn um öryggi og ónæmismyndandi áhrif Prevenar 13 hjá einstaklingum í öðrum hópum með skerta ónæmissvörun af tilgreindum ástæðum (t.d. illkynja sjúkdómar eða nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome)) og þarf að íhuga hvort bólusetja skuli í hverju slíku tilviki.

Hver skammtur af lyfinu inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) og telst því natríumfrítt.

#### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Í klínískum rannsóknum kallaði Prevenar 13 fram ónæmissvörun við öllum sermisgerðunum þrettán í bóluefninu. Ónæmissvar við sermisgerð 3 eftir örvunarskammt var svipuð og eftir frumbólusetningu. Klínískt mikilvægi þessarar athugunar varðandi innleiðingu ónæmisminnis fyrir sermisgerð 3 er ekki vitað (sjá kafla 5.1).

Hlutfall virkra mótefnamyndandi einstaklinga (OPA títrar  $\geq 1:8$ ) gegn sermisgerðum 1, 3 og 5 var hátt. Samt sem áður var OPA margfeldismeðaltalsþéttni lægri en títrar gegn þeim sermisgerðum í bóluefninum sem eftir voru. Klínískt gildi þess að mynda vörn er ekki þekkt (sjá kafla 5.1).

Takmörkuð gögn hafa sýnt að 7-gilt Prevenar (þriggja skammta frumbólusetning) framkallar viðunandi ónæmissvörun hjá ungbörnum með sigðfrumublóðleysi með svipuðu öryggi og sést hefur hjá hópum sem ekki eru í aukinni áhættu (sjá kafla 5.1).

Börn yngri en 2 ára skulu fá bólusetningu með Prevenar 13 samkvæmt bólusetningaráætlun sem hæfir aldri þeirra (sjá kafla 4.2). Notkun samtengds pneumokokkabóluefnis kemur ekki í stað notkunar 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis, hjá börnum  $\geq 2$  ára sem eru með sjúkdóma (svo sem sigðfrumublóðleysi, miltisleysi, HIV sýkingu, langvinna sjúkdóma, eða ónæmisbælingu) sem setja þau í aukna hættu á ífarandi sýkingum af völdum *Streptococcus pneumoniae*. Ávallt þegar mælt er með því skulu börn  $\geq 24$  mánaða að aldri sem eru í áhættu og hafa þegar fengið fyrstu bólusetningu með Prevenar 13 fá 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni. Tímabilið milli gjafar 13-gilds samtengds pneumokokkabóluefnis (Prevenar 13) og 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis skal ekki vera styttra en 8 vikur. Engar upplýsingar liggja fyrir um það hvort bólusetning barna með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, hvort sem þau hafa fengið frumbólusetningu með Prevenar 13 eða ekki, geti leitt til ófullnægjandi svörunar við síðari skömmtum af Prevenar 13.

Þegar verið er að bólusetja fyrirbura sem fæddir eru mjög löngu fyrir tímann (fæddir  $\leq 28$  vikna meðgöngu), sérstaklega þá sem hafa fyrri sögu um vanþroskuð öndunarfæri, skal hafa hugsanlega hættu á öndunarstöðvun í huga og þörf fyrir eftirlit með öndun í 48-72 klukkustundir. Þar sem ávinningur af bólusetningu er mikill hjá þessum hópi ungbarna, skal ekki sleppa eða fresta bólusetningu.

Gera má ráð fyrir að sú vörn sem sermisgerðir bóluefnisins veita gegn miðeyrnabólgu sé minni en vörn gegn ífarandi sýkingum. Þar sem margar aðrar örverur en þær sermisgerðir pneumokokka sem eru í bóluefninu valda miðeyrnabólgu, er talið að vörn gegn miðeyrnabólgu í heild sé lítil (sjá kafla 5.1).

Þegar Prevenar 13 er gefið samtímis Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) er tíðni sóthita svipuð og sést við samtímis gjöf Prevenar (7-gilt) og Infanrix hexa (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni krampa (með eða án hita) og vöðvaslappleika-vansvörunarástands (hypotonic hyporesponsive episode) kom fram þegar Prevenar 13 var gefið samhliða Infanrix hexa (sjá kafla 4.8).

Hitalækkandi meðferð á að hefja samkvæmt leiðbeiningum viðkomandi heilsugæslu hjá börnum með krampasjúkdóma eða sjúkrasögu um hitakrampa og hjá öllum börnum sem fá Prevenar 13 samhliða heilfrumubóluefnum við kíghósta.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

##### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Prevenar 13 má gefa samtímis eftirfarandi mótefnavökum í bóluefnum, hvort sem er eingildum eða í samsettum bóluefnum: barnaveiki, stífkrampa, frumulausu eða heilfrumukíghóstabóluefni, *Haemophilus influenzae* gerð b, deyddu mænusóttarbóluefni, lifrabólgu B (sjá leiðbeiningar um Infanrix hexa í kafla 4.4), meningókokkum af sermisgerð C, mislingum, hettusótt, rauðum hundum, hlaupabólu og rótaveirubóluefni.

Prevenar 13 má einnig gefa samtímis stífkrampatoxóíðs samtengdu fjölsykrubóluefni gegn meningókokkum af sermisgerðum A, C, W og Y, börnum á aldrinum 12-23 mánaða sem hafa fengið viðeigandi frumbólusetningu með Prevenar 13 (í samræmi við gildandi ráðleggingar).

Gögn úr klínískri rannsókn sem gerð var eftir markaðssetningu lyfsins til að meta áhrif fyrirbyggjandi meðferðar með hitastillandi lyfjum (íbúprófeni og parasetamóli) á ónæmissvar við Prevenar 13 benda til þess að notkun parasetamóls samtímis bólusetningu eða innan sama dags geti dregið úr ónæmissvari við Prevenar 13 eftir skammta sem gefnir voru ungbörnum samkvæmt bólusetningaráætlun. Svörun við örvunarskammti sem gefinn var 12 mánaða gömlum börnum var óbreytt. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

##### Börn og unglíngar á aldrinum 6 til 17 ára

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um samtímis notkun með öðrum bóluefnum.

##### Fullorðnir 18 til 49 ára

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um samtímis notkun með öðrum bóluefnum.

##### Fullorðnir 50 ára og eldri

Gefa má Prevenar 13 samtímis árstíðabundnu þriggildu influensubóluefni.

Í tveimur rannsóknum á fullorðnum, annars vegar á aldrinum 50-59 ára og hins vegar á aldrinum 65 ára og eldri var sýnt fram á að óhætt sé að gefa Prevenar 13 samtímis þriggildu óvirkjuðu influensubóluefni. Svörun við öllum þremur mótefnavökum þriggilda influensubóluefnisins var sambærileg, hvort sem það var gefið eitt sér eða samtímis Prevenar 13.

Þegar Prevenar 13 var gefið samtímis influensubóluefni var ónæmissvörun við Prevenar 13 minni en þegar Prevenar 13 var gefið eitt og sér en hins vegar sáust engin langtímaáhrif á magn mótefna í blóðrás.

Í þriðju rannsókn á fullorðnum á aldrinum 50-93 ára var sýnt fram á að óhætt sé að gefa Prevenar 13 samtímis árstíðabundnu fjörgildu óvirkjuðu influensubóluefni. Ónæmissvörun við öllum fjórum stofnum fjörgilda óvirkjaða influensubóluefnisins var jafngild þegar Prevenar 13 var gefið samtímis fjörgildu óvirkjuðu influensubóluefni og þegar fjörgilda óvirkjaða influensubóluefnið var gefið eitt og sér.

Ónæmissvörun við Prevenar 13 var jafngild þegar Prevenar 13 var gefið samtímis fjörgildu óvirkjuðu influensubóluefni samanborið við þegar Prevenar 13 var gefið eitt og sér. Líkt og við samtímisgjöf þriggildra bóluefna, var ónæmissvörun við sumum pneumokokkasermisgerðum lægri en þegar bæði bóluefnin voru gefin samtímis.

Gjöf bóluefnisins samtímis öðrum bóluefnum hefur ekki verið rannsökuð.

Mismunandi bóluefni til inndælingar skal alltaf gefa á mismunandi stungustaði.

Samtímis gjöf Prevenar 13 og 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis hefur ekki verið rannsökuð. Í klínískum rannsóknum þar sem Prevenar 13 var gefið 1 ári eftir gjöf 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis var ónæmissvörun gegn öllum sermisgerðum lægri en þegar Prevenar 13 var gefið einstaklingum sem ekki höfðu áður verið bólusettil með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun á 13-gildu samtengdu bóluefni gegn pneumokokkum hjá þunguðum konum. Þess vegna er notkun Prevenar 13 ekki ráðlögð á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort 13-gilt samtengt bóluefni gegn pneumokokkum skilst út í brjóstamjólki.

##### Frjósemi

Dýrarannsóknir benda ekki til þess að bóluefnið hafi bein eða óbein skaðleg áhrif með tilliti til eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Prevenar 13 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sum áhrifin sem nefnd eru í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Greining á tíðni aukaverkana eftir markaðssetningu bendir til þess að mögulega sé augin hættu á krömpum, með eða án hita, og vöðvaslappleika-vansvörunarástandi (hypotonic hyporesponsive episode) þegar hóparnir sem notuðu Prevenar 13 ásamt Infanrix hexa eru bornir saman við hópana sem notuðu aðeins Prevenar 13.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum eða af reynslu eftir markaðssetningu fyrir alla aldurshópa eru taldar upp í þessum kafla, flokkaðar eftir líffærakerfum og eru algengustu og alvarlegustu aukaverkanir taldar fyrst. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

##### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Öryggi bóluefnisins var metið í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem 14.267 skammtar voru gefnir 4.429 heilbrigðum ungbörnum sem voru frá 6 vikna aldri við fyrstu bólusetningu og 11-16 mánaða við gjöf örvunarskammtsins. Í öllum rannsóknum hjá ungbörnum fór Prevenar 13 bólusetningin fram samtímis reglubundnum ungbarnabólusetningum (sjá kafla 4.5).

Öryggi var einnig metið hjá 354 börnum sem ekki höfðu fengið bólusetningu áður (7 mánaða til 5 ára að aldri).



Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá börnum á aldrinum 6 vikna til 5 ára voru viðbrögð á stungustað, hiti, pírringur, minnkuð matarlyst og aukinn og/eða minnkaður svefn.

Í klínískri rannsókn á ungbörnum sem bólusettt voru á 2, 3 og 4 mánaða aldri var tilkynnt um hita  $\geq 38^\circ\text{C}$  með hærrí títíni hjá ungbörnum sem fengu Prevenar (7-gilt) samtímis Infanrix hexa (28,3% til 42,3%) en hjá ungbörnum sem fengu Infanrix hexa eitt sér (15,6% til 23,1%). Eftir örvunarskammt á 12 til 15 mánaða aldri var greint frá hita  $\geq 38^\circ\text{C}$  hjá 50,0% ungbarna sem fengu Prevenar (7-gilt) samtímis Infanrix hexa, borið saman við 33,6% hjá ungbörnum sem fengu Infanrix hexa eitt sér. Þessi viðbrögð voru yfirleitt miðlungi alvarleg (hiti  $39^\circ\text{C}$  eða minni) og tímabundin.

Greint var frá aukningu á viðbrögðum á stungustað hjá börnum eldri en 12 mánaða samanborið við títíni hjá ungbörnum meðan á frumbólusetningu með Prevenar 13 stóð.

#### *Aukaverkanir í klínískum rannsóknum*

Í klínískum rannsóknum var öryggi notkunar Prevenar 13 svipað og notkunar Prevenar. Eftirfarandi títíni er byggð á aukaverkunum sem metnar voru í klínískum rannsóknum með Prevenar 13:

#### Ónæmiskerfi:

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð, þ. á m. bjúgur í andliti, andnaud, berkjukrampi

#### Taugakerfi:

Sjaldgæfar: Krampar (þ. á m. hitakrampar)

Mjög sjaldgæfar: Máttleysi með lítilli svörun við áreiti

#### Meltingarfæri:

Mjög algengar: Minnkuð matarlyst

Sjaldgæfar: Uppköst; niðurgangur

#### Húð og undirhúð:

Algengar: Útbrot

Sjaldgæfar: Ofsakláði eða útbrot sem líkjast ofsakláða

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: Hiti; pírringur; roði á stungustað, herslismyndun/þroti eða verkur/eymsli; svefnhöfði; órólegur svefn  
Roði á stungustað eða hersli/þroti 2,5 cm–7,0 cm (eftir örvunarskammtinn og hjá eldri börnum [2 til 5 ára])

Algengar: Hiti  $> 39^\circ\text{C}$ ; hreyfiskerðing nálægt stungustað (vegna verkja); roði eða hersli/þroti á stungustað 2,5 cm–7,0 cm (eftir frumbólusetningu ungbarna)

Sjaldgæfar: Roði á stungustað, herslismyndun/þroti  $> 7,0$  cm; grátur

#### Viðbótar upplýsingar í sérstökum sjúklingahópum:

Öndunarstöðvun hjá fyrirburum sem fæddir eru mjög löngu fyrir tímann ( $\leq 28$ . viku meðgöngu) (sjá kafla 4.4).

#### Börn og unglíngar á aldrinum 6 til 17 ára

Öryggi var metið hjá 592 börnum (294 börnum á aldrinum 5 til 10 ára, sem áður höfðu verið bólusettt með a.m.k. einum skammti af Prevenar og 298 börnum á aldrinum 10 til 17 ára sem ekki höfðu áður fengið bóluefni gegn pneumokokkum).

Algengustu aukaverkanirnar hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára voru:

#### Taugakerfi:

Algengar: Höfuðverkur

#### Meltingarfæri:

Mjög algengar: Minnkuð matarlyst  
Algengar: Uppköst, niðurgangur

#### Húð og undirhúð:

Algengar: Útbrot, ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: Píringur, roði á stungustað, herslismyndun/þroti eða verkur/eymsli, svefnhöfgi, órólegur svefn, eymsli á stungustað (þ. á m. skert hreyfgeta)  
Algengar: Hiti

Aðrar aukaverkanir sem áður hafa sést hjá ungbörnum og börnum á aldrinum 6 vikna til 5 ára geta líka átt við um þennan aldurshóp en líklega vegna lítils úrtaks varð þeirra ekki vart í þessari rannsókn.

#### Viðbótarupplýsingar í sérstökum sjúklingahópum

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá börnum og unglingum með sigðfrumublóðleysi, HIV-sýkingu eða sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuúgræðslu, fyrir utan höfuðverk, uppköst, niðurgang, hita, þreytu, liðverki og vöðvaverki sem voru mjög algengar aukaverkanir.

#### Fullorðnir > 18 ára og aldraðir

Öryggi var metið í 7 klínískum rannsóknum á 91.593 fullorðnum einstaklingum á aldursbilinu 50 til 101 árs. Prevenar 13 var gefið 48.806 einstaklingum; 2.616 (5,4%) á aldrinum 50 til 64 ára og 45.291 (92,8%) á aldrinum 65 ára og eldri. Ein af rannsóknunum 7 innihélt hóp fullorðinna einstaklinga (n=899) á aldrinum 18 til 49 ára sem fengu Prevenar 13 og sem höfðu ekki áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Af þeim sem fengu Prevenar 13 höfðu 1.916 einstaklingar áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 3 árum áður en þeir voru bólusettir í rannsókninni, og 46.890 einstaklingar höfðu ekki áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Tilhneiging til lægri tíðni aukaverkana tengdist hækkandi aldri; fullorðnir > 65 ára (óháð fyrri pneumokokka bólusetningum) greindu frá færri aukaverkunum en yngri fullorðnir og aukaverkanir reyndust algengastar hjá yngstu fullorðnu einstaklingunum, 18 til 29 ára.

Í heild var tíðniflokkun aukaverkana svipuð í öllum aldurshópum, að undanskildum uppköstum sem voru mjög algeng ( $\geq 1/10$ ) hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 49 ára og algeng ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) í öllum öðrum aldurshópum. Hiti var mjög algengur hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 29 ára og algengur í öllum öðrum aldurshópum. Slæmur verkur/eymsli á stungustað og alvarleg skerðing á hreyfgetu í handlegg var mjög algeng hjá fullorðnum 18-39 ára og algeng í öllum öðrum aldurshópum.

#### Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum

Spurt var um staðbundin viðbrögð og almenn einkenni í 14 daga eftir hverja bólusetningu í 6 rannsóknum og 7 daga í einni rannsókn. Eftirtalin tíðni á við aukaverkanir sem metnar voru í klínískum rannsóknum með Prevenar 13 hjá fullorðnum:

#### Efnaskipti og næring:

Mjög algengar: Minnkuð matarlyst

#### Taugakerfi:

Mjög algengar: Höfuðverkur

#### Meltingarfæri:

Mjög algengar: Niðurgangur; uppköst (hjá fullorðnum 18 til 49 ára)  
Algengar: Uppköst (hjá fullorðnum 50 ára og eldri)  
Sjaldgæfar: Ógleði

Ónæmiskerfi:

Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bjúgur í andliti, mæði og berkjukrampar

Húð og undirhúð:

Mjög algengar: Útbrot

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: Kuldahrollur; þreyta; roði á stungustað; hersli/þroti á stungustað; verkur/eymsli á stungustað; (slæmur verkur/eymsli á stungustað mjög algeng hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 39 ára); skert hreyfigeta á handlegg (alvarleg skerðing á hreyfigetu í handlegg mjög algeng hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 39 ára)

Algengar: Hiti (mjög algengur hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 29 ára)

Sjaldgæfar: Eitlastækkun, staðbundin nálægt stungustað

Stoðkerfi og bandvefur:

Mjög algengar: Liðverkir; vöðvaverkir

Enginn marktækur munur sást á tíðni einstakra aukaverkana þegar fullorðnir einstaklingar sem áður höfðu verið bólusettir með bóluefni gegn pneumokokkafjölsykrum voru bólusettir með Prevenar 13.

Viðbótarupplýsingar í sérstökum sjúklingahópum

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá fullorðnum með HIV-sýkingu, fyrir utan hita og uppköst sem voru mjög algeng og ógleði algeng.

Hjá fullorðnum sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu hefur komið fram svipuð tíðni aukaverkana, nema í því að hiti og uppköst voru mjög algeng.

Þegar Prevenar 13 var gefið samtímis þriggildu influensubóluefni kom fram aukin tíðni sumra þeirra almennu aukaverkana sem spurt var um, borið saman við þegar influensubóluefnið var gefið eitt sér (höfuðverkur, kuldahrollur, útbrot, minnkuð matarlyst, liðverkir og vöðvaverkir) og þegar Prevenar 13 var gefið eitt sér (höfuðverkur, þreyta, kuldahrollur, minnkuð matarlyst og liðverkir).

*Aukaverkanir samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu Prevenar 13*

Eftirtaldar aukaverkanir eru taldar vera aukaverkanir af Prevenar 13; vegna þess að um tilkynningar eftir markaðssetningu var að ræða var ekki hægt að ákvarða tíðni aukaverkananna og er hún því skráð sem óþekkt.

Blóð og eitlar:

Eitlastækkunir (staðbundnar við svæðið sem stungustaðurinn er á)

Ónæmiskerfi:

Bráðaofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð þ.m.t. lost; ofsabjúgur

Húð og undirhúð:

Regnbogaroði

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Ofsakláði á stungustað; húðbólga á stungustað; kláði á stungustað; andlitsroði

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ofskömmun Prevenar 13 er ólíkleg þar sem það kemur í stakskammtahettuglasi. Hins vegar hefur verið greint frá ofskömmun Prevenar 13 hjá ungbörnum og börnum, sem er skilgreind sem skammtur sem gefinn er fyrr en mælt er með frá fyrri skammti. Almennt eru aukaverkanir af ofskömmun sambærilegar við þær sem greint hefur verið frá af skömmum sem gefnir eru samkvæmt ráðlagðri bólusetningaráætlun fyrir Prevenar 13 hjá börnum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, pneumókokkabóluefni, ATC flokkur: J07AL02

Prevenar 13 inniheldur þá 7 pneumokokka hjúpsfjölsýkrunga sem eru í Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F) auk 6 fjölsýkrunga til viðbótar (1, 3, 5, 6A, 7F og 19A) allir samtengdir CRM<sub>197</sub> flutningspróteini.

#### Sjúkdómsbyrði

*Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára*

Áætlað er að Prevenar 13 nái yfir 73-100% (breytilegt eftir löndum) sermisgerða sem valda ífarandi pneumokokkasýkingum (Invasive Pneumococcal Disease (IPD)) hjá börnum yngri en 5 ára, en það er byggt á rannsókn á sermisgerðum í Evrópu sem fram fór áður en Prevenar var markaðssett. Hjá þessum aldurshópi eru 15,6% til 59,7% ífarandi sýkinga af völdum sermisgerða 1, 3, 5, 6A, 7F, og 19A, en það er breytilegt eftir löndum, tímabilinu sem rannsakað var og notkun Prevenar.

Bráð miðeyrnabólga sem er algengur sjúkdómur hjá börnum hefur margar mismunandi orsakir. Bakteríur geta verið valdar að 60-70% klínískra tilfella bráðrar miðeyrnabólgu. *S. pneumoniae* er ein algengasta orsök bráðrar miðeyrnabólgu af völdum baktería, um allan heim.

Áætlað er að Prevenar 13 nái yfir meira en 90% þeirra sermisgerða sem valda ífarandi pneumokokkasýkingum sem eru ónæmar fyrir örverueyðandi lyfjum.

*Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára*

Tíðni sjúkdóma af völdum pneumokokka er lág hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára, en aukin hætta er á sjúkdómstíðni og dánartíðni hjá sjúklingum með aðra undirliggjandi sjúkdóma.

*Fullorðnir ≥ 18 ára og aldraðir*

Lungnabólga er algengasta birtingarmynd pneumokokkasýkingar hjá fullorðnum.

Tilkynnt tíðni lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss (community-acquired pneumonia (CAP)) og ífarandi pneumokokkasýkinga í Evrópu er mismunandi eftir löndum eykst með aldrinum frá 50 ára aldri og er hæst hjá einstaklingum á aldrinum ≥ 65 ára. *S. pneumoniae* er algengasta orsök CAP og áætlað er hún beri ábyrgð á u.þ.b. 30% allra CAP-tilvika sem krefjast sjúkrahúsinnlagnar hjá fullorðnum í þróuðum löndum.

Lungnabólga með bakteríublóðsýkingu (u.þ.b. 80% allra ífarandi pneumokokkasýkinga hjá fullorðnum), blóðsýking án staðsetningar (bacteraemia without a focus) og heilahimnubólga eru algengustu ífarandi sýkingarnar af völdum pneumokokka hjá fullorðnum. Eftirlitsgögn sem fengust eftir að byrjað var að bólusetja með Prevenar og áður en byrjað var að bólusetja með Prevenar 13 í bólusetningaráætlun í barnæsku, benda til þess að pneumokokka sermisgerðirnar í Prevenar 13 geti

verið valdar að a.m.k. 50-76% (mismunandi eftir löndum) ífarandi pneumokokkasýkinga hjá fullorðnum einstaklingum.

Hættan á lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss og ífarandi pneumokokkasýkingum hjá fullorðnum eykst einnig við langvarandi undirliggjandi sjúkdóma, sérstaklega líffærafræðilegt eða starfrænt miltisleysi, sykursýki, astma, langvinna hjarta-, lungna-, nýrna- eða lifrarsjúkdóma og hættan er mest hjá þeim sem eru með bælt ónæmiskerfi svo sem hjá þeim sem eru með illkynja blóðsjúkdóma eða HIV-sýkingu.

### Ónæmingargeta Prevenar 13 í klínískum rannsóknum á ungbörnum, börnum og unglingum

Verkun Prevenar 13 til að mynda vörn gegn ífarandi pneumokokkasýkingum hefur ekki verið rannsökuð. Samkvæmt meðmælum Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) var gert mat á hugsanlegri verkun gegn ífarandi pneumokokkasýkingum hjá ungbörnum og börnum, sem var byggt á samanburði ónæmissvörunar við þeim sjö algengu sermisgerðum sem eru sameiginlegar Prevenar 13 og Prevenar, en sýnt hefur verið fram á verndandi áhrif þeirra (sjá hér fyrir neðan fyrir verkun Prevenar (7-gilt) hjá ungbörnum og börnum). Ónæmissvörun við hinum 6 sermisgerðunum var einnig mæld.

### Ónæmissvörun við þriggja skammta frumbólusetningu ungbarna

Klínískar rannsóknir hafa verið gerðar í nokkrum Evrópulöndum og í Bandaríkjunum á ýmsum mismunandi bólusetningaráætlunum, þ. á m. tvær slembaðar rannsóknir á jafngildi (non-inferiority) (Þýskaland 2, 3, 4 mánaða frumbólusetning [006] og Bandaríkin sem notuðu 2, 4, 6 mánaða frumbólusetningu [004]). Í þessum tveimur rannsóknum var gerður samanburður á ónæmissvörun gegn pneumokokkum með því að nota röð skilyrða fyrir jafngildi, þ. á m. hundraðshlutfallsjúklinga með sérhæfð IgG mótefni gegn fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  í sermi einum mánuði eftir frumbólusetningu og með samanburði á margfeldismeðaltalsþéttni (ELISA GMC) IgG að auki var mæld mótefnaþéttni virkra mótefna (mældri með opson frumuáti, OPA) hjá einstaklingum sem fengu Prevenar 13 og hjá einstaklingum sem fengu Prevenar. Gildin fyrir viðbótarsermisgerðirnar sex voru borin saman við lægstu svörun við algengu sermisgerðunum 7 hjá þeim sem fengu Prevenar.

Samanburður á jafngildi ónæmissvörunar í rannsókn 006, sem byggður var á hlutfalli ungbarna sem náðu að mynda IgG mótefni gegn fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , er sýndur í töflu 1. Sambærilegar niðurstöður náðust úr rannsókn 004. Sýnt var fram á jafngildi Prevenar 13 (lægri mörk 95% af CI mismunur á svörun við  $0,35 \mu\text{g/ml}$  á milli hópa var  $> -10\%$ ) fyrir alla 7 algengustu sermisgerðirnar fyrir utan sermisgerð 6B í rannsókn 006 og sermisgerð 6B og 9V í rannsókn 004, sem var rétt fyrir utan viðmiðunarmörk. Allar algengu sermisgerðirnar náðu áður fyrirfram ákveðnum skilyrðum jafngildis fyrir IgG ELISA, GMCs. Prevenar 13 náði sambærilegu, þó aðeins lægri mótefnamyndun en Prevenar fyrir 7 algengustu sermisgerðirnar. Klínískt vægi þessa er ekki þekkt.

Byggt á hlutfalli ungbarna sem náðu mótefnastyrk  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  og með samanburði á IgG ELISA, GMCs var jafngildi náð fyrir 6 viðbótar sermisgerðirnar í rannsókn 006 og náðist fyrir 5 af þessum 6 sermisgerðum, fyrir utan sermisgerð 3 í rannsókn 004. Fyrir sermisgerð 3 voru hlutföll þeirra sem fengu Prevenar 13 með serum IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  98,2% (rannsókn 006) og 63,5% (rannsókn 004).

<b>Tafla 1: Samanburður á hlutfalli einstaklinga sem náðu þéttni IgG mótefna gegn pneumokokka fjölsykrum <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> eftir 3. skammt frumbólusetningar ungbarna - rannsókn 006</b>			
<b>Sermisgerðir</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-gilt Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Mismunur (95% CI)</b>
<b>7-gilt Prevenar, sermisgerðir</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>Viðbótarsermisgerðir í Prevenar 13</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)

\*Sú sermisgerð í Prevenar með lægsta hlutfall svörunar var 6B í rannsókn 006 (87,1%)

Prevenar 13 kallaði fram virk mótefni gegn öllum 13 sermisgerðum bóluefnisins í rannsóknnum 004 og 006. Enginn mismunur á hlutfalli þátttakenda með OPA títra  $\geq 1:8$  var á milli hópa fyrir 7 algengustu sermisgerðirnar. Fyrir hverja af þessum 7 sermisgerðum náðu  $> 96\%$  og  $90\%$  einstaklinga sem fengu Prevenar OPA títer  $\geq 1:8$  einum mánuði eftir frumbólusetningu í rannsókn 006 og 004, í þessari röð.

Fyrir hverja af viðbótarsermisgerðunum 6, náði Prevenar myndun OPA títra  $\geq 1:8$  hjá  $91,4\%$  til  $100\%$  þeirra sem fengu bólusetningu einum mánuði eftir frumbólusetningu í rannsóknnum 004 og 006. Margeldis meðaltalsþéttni virkra mótefna fyrir sermisgerðir 1, 3 og 5 voru lægri en títrar fyrir hvert hinna viðbótarsermisgerðanna. Klínískt gildi þessa er ekki þekkt.

#### Ónæmissvörun eftir tveggja-skammta frumbólusetningu ungbarna

Ónæmismyndun hjá ungbörnum eftir tvo skammta hefur verið skráð í fjórum rannsóknnum. Hlutfall ungbarna sem náðu þéttni and-hjúp-fjölsykruna IgG gegn pneumokokkum sem var  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  einum mánuði eftir síðari skammtinn var á bilinu  $79,6\%$  til  $98,5\%$  fyrir 11 af sermisgerðunum 13. Hlutfall ungbarna sem náðu þessu mótefnaþéttnimarki fyrir sermisgerð 6B ( $27,9\%$  til  $57,3\%$ ) og 23F ( $55,8\%$  til  $68,1\%$ ) var minna í öllum rannsóknunum þar sem notuð var 2, 4 mánaða áætlun, í samanburði við  $58,4\%$  fyrir sermisgerð 6B og  $68,6\%$  fyrir 23F í rannsókn þar sem notuð var 3, 5 mánaða áætlun. Eftir örvunarskammtinn varð ónæmissvörun við öllum sermisgerðunum, þ.m.t. 6B og 23F sem samsvaraði fullnægjandi frumbólusetningu með tveggja-skammta frumbólusetningaráætlun. Í rannsókn sem gerð var í Bretlandi var ónæmissvörun sem leiddi til myndunar virkra mótefna sambærileg milli Prevenar og Prevenar 13 arms rannsóknarinnar fyrir allar sermisgerðir, þ.m.t. 6B og 23F eftir frumbólusetningu við tveggja og fjögurra mánaða aldur og eftir örvunarskammtinn við 12 mánaða aldur. Hjá þeim sem fengu Prevenar 13, var hlutfall þeirra sem svöruðu með OPA títra  $\geq 1:8$  að minnsta kosti  $87\%$  í kjölfar frumbólusetningar ungbarna og að minnsta kosti  $93\%$  eftir endurbólusetningu. Margfeldis meðaltalsþéttni OPA fyrir sermisgerðir 1, 3 og 5 voru lægri en títrar fyrir hverja af hinum viðbótar sermisgerðunum, klínískt gildi þessa er ekki þekkt.

#### Svörun við örvunarskammti eftir tveggja-skammta og þriggja-skammta frumbólusetningu ungbarna

Í kjölfar örvunarskammts hækkaði mótefnaþéttni gegn öllum 13 sermisgerðunum. Þéttni mótefna gegn 12 sermisgerðanna var hærri eftir örvunarskammt en eftir frumbólusetninguna, sem samræmist viðunandi frumbólusetningu (innleiðingu ónæmisminnis). Þessar niðurstöður samrýmast fullnægjandi frumbólusetningu með tveggja-skammta frumbólusetningaráætlun. Ónæmissvar við sermisgerð 3 eftir

örvunarskammt var svipuð og eftir frumbólusetningu. Klínískt mikilvægi þessarar athugunar varðandi innleiðingu ónæmisminnis fyrir sermisgerð 3 er ekki vitað

Mótefnasvörun við örvunarskömmtum eftir tveggja-skammta og þriggja-skammta frumbólusetningu var sambærileg fyrir allar 13 sermisgerðirnar í bóluefninu.

Hjá börnum á aldrinum 7 mánaða til 5 ára leiða flýtiáætlanir (catch-up) sem henta hverjum aldurshópi (eins og lýst er í kafla 4.2) til and-hjúpfjölsykrunga IgG mótefnasvörunar við öllum sermisgerðunum 13, sem er að minnsta kosti sambærileg við þá svörun sem á sér stað eftir frumbólusetningu hjá ungbörnum.

Mat var lagt á viðvarandi mótefni og ónæmisminni í rannsókn á heilbrigðum börnum sem fengu stakan skammt af Prevenar 13 a.m.k. 2 árum eftir fyrri bólusetningu með annaðhvort 4 skömmtum af Prevenar, 3 skammta bólusetningaráætlun með Prevenar fyrir ungbörn sem fylgt var eftir með Prevenar 13 við 12 mánaða aldur eða 4 skömmtum af Prevenar 13.

Óháð fyrri bólusetningarsögu með Prevenar eða Prevenar 13 olli stakur skammtur af Prevenar 13, gefinn börnum u.þ.b. 3,4 ára að aldri, öflugu mótefnasvari gegn bæði þeim 7 sermisgerðum sem er að finna í báðum bóluefnunum og þeim 6 sermisgerðum sem eru til viðbótar í Prevenar 13.

Síðan 7-gilt Prevenar kom á markað árið 2000 hefur eftirlit með pneumokokkasýkingum ekki bent til þess að ónæmi sem myndast hjá ungbörnum af völdum Prevenar minnki með tímanum.

### Fyrirburar

Öryggi og ónæmingargeta Prevenar 13 sem gefið var við 2, 3, 4 og 12 mánaða aldur var metið hjá u.þ.b. 100 fyrirburum (meðaltal áætlaðrar meðgöngulengdar [EGA] var 31 vika eða á bilinu 26-36 vikur) og borið saman við u.þ.b. 100 fullbura (meðaltal áætlaðrar meðgöngulengdar var 39 vikur eða á bilinu 37-42 vikur).

Ónæmissvörun hjá fyrirburum og fullburum var borin saman með því að nota hlutfall þeirra einstaklinga sem náðu þéttni IgG bindandi mótefna gegn pneumokokka fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mánuði eftir frumbólusetninguna fyrir ungbörn, aðferðinni sem notuð var til að bera saman ónæmingargetu Prevenar 13 og Prevenar samkvæmt viðmiðunarreglum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.

Meira en 85% náðu þéttni IgG bindandi mótefna gegn pneumokokka fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mánuði eftir frumbólusetninguna fyrir ungbörn, nema fyrir sermisgerðir 5 (71,7%), 6A (82,7%) og 6B (72,7%) í fyrirburahópnum. Fyrir þessar 3 sermisgerðir var hlutfall fyrirbura sem sýndu svörun marktækt lægri en fullbura. U.þ.b. einum mánuði eftir smábarnaskammtinn þar sem hlutfall einstaklinga í hvorum hóp sem náðu þessu sama mótefnabéttnimarki var  $> 97\%$ , nema fyrir sermisgerð 3 (71% hjá fyrirburum og 79% hjá fullburum). Ekki er vitað hvort ónæmisminni fyrir öllum sermisgerðum var hjá öllum fyrirburum. Almennt var margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) sértækra IgG sermisgerða lægri hjá fyrirburum heldur en fullburum.

Eftir bólusetningu samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir ungbörn var margfeldismeðaltal OPA gilda (OPA geometric mean titers, OPA GMT) hjá fyrirburum svipað og hjá ungbörnum fæddum eftir eðlilega meðgöngulengd, nema fyrir sermisgerð 5, þar sem gildi var lægra hjá fyrirburum. Í samanburði við margfeldismeðaltal OPA gilda eftir bólusetningaráætlun fyrir ungbörn voru gildi eftir bólusetningu samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir eldri börn svipuð eða lægri fyrir 4 sermisgerðir (4, 14, 18C og 19F) og tölfræðilega marktækt hærri fyrir 6 af 13 sermisgerðum (1, 3, 5, 7F, 9V og 19A) hjá fyrirburum, en 10 af 13 sermisgerðum (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A og 23F) hjá ungbörnum fæddum eftir eðlilega meðgöngulengd.

### Börn (12-59 mánaða) sem lokið hafa bólusetningu með Prevenar (7-gildu)

Eftir gjöf staks skammts af Prevenar 13 hjá börnum (12-59 mánaða) sem talin voru hafa lokið

bólusetningu með Prevenar (7-gildu) (annaðhvort 2 eða 3 skammta frumbólusetning ásamt örvunarskammti) var hlutfall þeirra sem náðu sermisþéttni IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  og OPA títra  $\geq 1:8$  a.m.k. 90%. 3 sermisgerðir (1, 5 og 6A) af þeim 6 sermisgerðum sem eru til viðbótar í Prevenar 13 sýndu hins vegar lægri margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) IgG og margfeldismeðaltal (GMT) OPA gilda en hjá börnum sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri bólusetningu með Prevenar 13. Klínískt mikilvægi lægri gilda GMC og GMT er enn óþekkt.

#### Óbólusett börn (12-23 mánaða)

Rannsóknir á notkun Prevenar (7-gilds) hjá óbólusettum börnum (12-23 mánaða) sýndu að 2 skammtar voru nóg til að ná sermisþéttni IgG gegn 6B og 23F sem var svipuð og myndaðist eftir þriggja skammta bólusetningu hjá ungbörnum.

#### Börn og unglingar á aldrinum 5 til 17 ára

Í opinni rannsókn á 592 heilbrigðum börnum og unglingum, þ.m.t. einstaklingar með astma (17,4%), sem gætu verið móttækilegir fyrir pneumókokkasýkingum, olli Prevenar 13 ónæmissvörun gegn öllum 13 sermisgerðunum. Börnum á aldrinum 5 til 10 ára, sem áður höfðu fengið a.m.k. einn skammt af Prevenar, og börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára, sem ekki höfðu áður fengið bóluefni gegn pneumókokkum, var gefinn stakur skammtur af Prevenar 13.

Bæði hjá börnum á aldrinum 5 til 10 ára og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára var ónæmissvörun gegn Prevenar 13 ekki síðri en gegn Prevenar fyrir þær 7 sermisgerðir sem eru sameiginlegar báðum bóluefnunum, og fyrir þær 6 sermisgerðir sem eru til viðbótar í Prevenar 13 var svörunin ekki síðri en eftir fjórða skammt hjá ungbörnum sem voru bólusett á 2, 4, 6 og 12-15 mánaða aldri, mæld sem IgG í sermi.

Hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára var margfeldismeðaltal OPA gilda (OPA geometric mean titers, OPA GMT) 1 mánuði eftir bólusetningu ekki síðri en OPA GMT gildi hjá börnum á aldrinum 5 til 10 ára fyrir 12 af sermisgerðunum 13 (allar nema sermisgerð 3).

#### Ónæmissvörun eftir gjöf undir húð

Gjöf Prevenar 13 undir húð var metin í rannsókn án samanburðar á 185 hraustum japönskum ungbörnum og börnum, sem fengu 4 skammta, við 2, 4, 6 og 12-15 mánaða aldur. Rannsóknin sýndi að öryggi og ónæmismyndun reyndust almennt sambærileg við það sem sést hefur í rannsóknnum þar sem bóluefnið er gefið í vöðva.

#### Verkun Prevenar 13

##### *Ífarandi pneumokokkasýking*

Gögn sem birt voru af Lýðheilsustöð Englands (Public Health England) sýndu að fjórum árum eftir að byrjað var að bólusetja með Prevenar sem tveggja skammta frumbólusetningu fyrir ungbörn með örvunarskammti á öðru aldursári og með 94% bóluefnisupptöku, var 98% (95% CI 95; 99) fækkun sjúkdómstilvika af völdum 7 sermisgerða bóluefnisins í Englandi og Wales. Í kjölfarið, fjórum árum eftir að skipt var yfir í Prevenar 13, kom fram frekari lækkun á tíðni ífarandi pneumokokkasýkinga vegna sermisgerðanna 7 í Prevenar sem var allt frá 76% hjá börnum yngri en 2 ára til 91% hjá börnum 5-14 ára. Sértek fækkun eftir sermisgerð fyrir viðbótarsermisgerðirnar 5 í Prevenar 13 (engin tilvik ífarandi pneumokokkasýkinga af völdum sermisgerðar 5 komu fram) eftir aldurshópum er sýnd í töflu 2 og var allt frá 68% (sermisgerð 3) til 100% (sermisgerð 6A) hjá börnum yngri en 5 ára. Marktæk lækkun á tíðni kom einnig fram hjá eldri aldurshópum sem ekki höfðu verið bólusettir með Prevenar 13 (óbein áhrif).



**Tafla 2: Sermisgerð tiltekins fjölda tilvika og lækun á tíðni ífarandi pneumokokkasýkinga eftir aldri á árunum 2013/14 samanborið við 2008/09-2009/10 (2008/10) í Englandi og Wales**

	< 5 ára			5 til 64 ára			≥ 65 ára		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% lækun á tíðni (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% lækun á tíðni (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% lækun á tíðni (95% CI*)
<b>Viðbótarsermisgerðir í Prevenar 13</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> Leiðrétt fyrir hlutfall sýna sem voru sermigerðarprófuð, sýna þar sem aldur vantaði, nefnara samanborið við árin 2009/10 og þróun allra ífarandi pneumokokkasýkinga fram að árunum 2009/10 (eftir það var engin leiðrétting gerð). <sup>*</sup> 95% CI þanið (inflated) frá Poisson-bili sem byggist á ofdreifninni 2,1 sem sést á líkani yfir allar ífarandi pneumokokkasýkingar á árunum 2000-06 fyrir gjöf Prevenar. <sup>**</sup> p < 0,005 til að ná yfir 6A þar sem p=0,002									

#### *Miðeyrnabólga (Otitis media)*

Í rannsókn sem birt var í Ísrael þar sem áhrif Prevenar 13 á miðeyrnabólgu eftir tveggja skammta frumbólusetningu auk örvunarskammts á öðru aldursári voru skráð í virkt þýðiseftirlitskerfi, þar sem miðeyrnabólga var tekinn til ræktunar með ástungu á hljóðhimnu (tympanocentesis) hjá ísraelskum börnum yngri en 2 ára með eyrnabólgu.

Eftir markaðssetningu Prevenar og síðar Prevenar 13 kom fram lækun á tíðni miðeyrnabólgu fyrir Prevenar sermisgerðirnar auk sermisgerðar 6A úr 2,1 í 0,1 tilfelli á hver 1000 börn (95%) og lækun á tíðni úr 0,9 í 0,1 tilfelli á hver 1000 börn (89%) fyrir viðbótarsermisgerðirnar 1, 3, 5, 7F og 19A fyrir Prevenar 13. Árleg tíðni miðeyrnabólgu óháð orsök lækkaði úr 9,6 tilfellum í 2,1 tilfelli á hver 1000 börn (78%) milli júlí 2004 (áður en Prevenar var sett á markað) og júní 2013 (eftir að Prevenar 13 var markaðssett).

#### *Lungnabólga*

Í fjölsetra áhorfsrannsókn í Frakklandi þar sem gerður var samanburður á tímabilunum fyrir og eftir að skipt var frá Prevenar yfir í Prevenar 13, kom fram 16% (2060 í 1725 tilvik) fækkun á tilvikum lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss á bráðadeildum hjá börnum 1 mánaða til 15 ára.

Fækkunin var 53% (167 í 79 tilvik) (p < 0,001) fyrir lungnabólgu af fleiðruvökvagerð (pleural effusion) sem smitast hefur utan sjúkrahúss og 63% (64 í 24 tilvik) (p < 0,001) fyrir örverufræðilega staðfest tilvik pneumókokkalungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss. Á öðru ári eftir markaðssetningu Prevenar 13 dró úr heildarfjölda lungnabólgu tilvika sem smitast hefur utan sjúkrahúss af völdum viðbótarsermisgerðanna 6 í Prevenar 13 um 74% (27 til 7 stofnar).

Fækkun á tilvikum lungnabólgu sem smitast hefur óháð orsök var mest áberandi hjá yngri bólusetta aldurshópnum þar sem lækun var 31,8% (757 í 516 tilvik) og 16,6% (833 í 695 tilvik) í aldurshópnum < 2 ára og 2 til 5 ára, í sömu röð. Tíðni tilvika hjá eldri, aðallega óbólusettum börnum (> 5 ára) breyttist ekki á meðan rannsókninni stóð.

Í yfirstandandi eftirlitskerfi (2004 til 2013) þar sem skráð eru áhrif Prevenar og síðar Prevenar 13 á tilvik lungnabólgu sem smitast utan sjúkrahúss hjá börnum yngri en 5 ára í Suður-Ísrael með því að nota tveggja skammta frumbólusetningu með örvunarskammti á öðru aldursári, kom fram 68% (95% CI 73; 61) fækkun tilvika lungnabólgu af lungnablöðruggerð (alveolar) sem smitast hefur utan sjúkrahúss í heimsóknum á göngudeild og 32% (95% CI 39; 22) í sjúkrahússinnlögnum eftir að byrjað var að bólusetja með Prevenar 13 í samanburði við tímabilið áður en byrjað var að bólusetja með Prevenar.

#### Áhrif á nefkokssmit

Í eftirlitsrannsókn sem gerð var í Frakklandi á börnum sem greindust með bráða miðeyrnabólgu var lagt mat á breytingar á nefkokssmiti (nasopharyngeal carriage) sermisgerða af pneumókokkum eftir notkun Prevenar (7-gilt) og síðar Prevenar 13. Prevenar 13 dró marktækt úr samanlögðu nefkokssmiti af völdum þeirra 6 sermisgerða sem eru í því umfram Prevenar (auk sermisgerðar 6C) og af völdum sermisgerðanna 6C, 7F og 19A hverrar fyrir sig, borið saman við Prevenar. Einng sást minna smit af völdum sermisgerðar 3 (2,5% borið saman við 1,1%;  $p=0,1$ ). Ekkert smit sást af völdum sermisgerðanna 1 og 5.

Áhrif bólusetningar með samsettu bóluefni gegn pneumókokkum á nefkokssmit voru rannsökuð í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem ungbörn í Ísrael fengu annaðhvort Prevenar 13 eða Prevenar (7-gilt) á 2, 4, 6 og 12 mánaða aldri. Prevenar 13 dró marktækt úr samanlögðu nýgreindu nefkokssmiti af völdum þeirra 6 sermisgerða sem eru í því umfram Prevenar (auk sermisgerðar 6C) og af völdum sermisgerðanna 1, 6A, 6C, 7F og 19A hverrar fyrir sig, borið saman við Prevenar. Engin minnkun sást á sermisgerð 3 og fyrir sermisgerð 5 var sýking of fátíð til að unnt væri að meta áhrif. Fyrir 6 þeirra 7 sameiginlegu sermisgerða sem eftir voru sást svipuð tíðni nefkokssmits í báðum hópunum sem fengu hvor sitt bóluefni; marktæk minnkun sást á smiti af völdum sermisgerðar 19F.

Í þessari rannsókn voru færðar sönnur á fækkun *S. pneumoniae* sermisgerða 19A, 19F og 6A sem eru ónæmar fyrir fjölda sýklalyfja. Fækkunin var á bilinu 34% til 62%, mismunandi eftir sermisgerðum og sýklalyfjum.

#### Prevenar (7-gilt bóluefni) virk vörn hjá ungbörnum og börnum

Verkun 7-gilds Prevenar var metin í tveimur lykilrannsóknum – NKCP-rannsókninni (Northern California Kaiser Permanente trial) og FinOM-rannsókninni (Finnish Otitis Media trial). Báðar rannsóknirnar voru slembaðar, tvíblindar samanburðarrannsóknir með virku bóluefni þar sem ungbörnum var slembiraðað til að fá annaðhvort Prevenar eða samanburðarbóluefni (NCKP, CRM-tengt meningokokkabóluefni af sermisgerð C [MnCC]; FinOM, lifrabólgu B bóluefni) í fjögurra-skammta bólusetningaráætlun við 2, 4, 6 og 12-15 mánaða aldur. Niðurstöðurnar um verkun bóluefnanna í þessum rannsóknum (á ífarandi pneumókokkasýkingum, lungnabólgu og bráðri miðeyrnabólgu) eru settar fram hér á eftir (tafla 3).

<b>Tafla 3: Samantekt á verkun 7-gilds Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Próf</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Bóluefnis-sermisgerð ífarandi pneumokokkasýkinga <sup>3</sup>	30.258	97%	85; 100
NCKP: Klínísk lungnabólga með óeðlilega röntgenmynd af lungum	23.746	35%	4; 56
NCKP: Bráð miðeyrnabólga <sup>4</sup>	23.746		
Heildarfjöldi tilvika		7%	4; 10
Endurtekin bráð miðeyrnabólga (3 tilvik á 6 mánuðum, eða 4 tilvik innan 1 árs)		9%	3; 15
Endurtekin bráð miðeyrnabólga (5 tilvik á 6 mánuðum, eða 6 tilvik innan 1 árs)		23%	7; 36
Rör sett í eyru		20%	2; 35
FinOM: AOM	1.662		
Heildarfjöldi tilvika		6%	-4; 16
Öll tilfelli bráðrar miðeyrnabólgu af völdum penumokokka		34%	21; 45
Bráð miðeyrnabólga af völdum sermisgerðar bóluefnisins		57%	44; 67
<sup>1</sup> Samkvæmt rannsóknaráætlun			
<sup>2</sup> Verkun bóluefnis			
<sup>3</sup> Október 1995 til 20. apríl 1999			
<sup>4</sup> Október 1995 til 30. apríl 1998			

### Verkun Prevenar (7-gilds)

Verkun 7-gilds Prevenar (bæði bein og óbein verkun) gegn pneumokokkasýkingum hefur verið metin bæði eftir þriggja-skammta og tveggja-skammta frumbólusetningar ungbarna, í báðum tilvikum ásamt örvunarskammti (tafla 4). Í kjölfar útbreiddar notkunar Prevenar, hefur tíðni ífarandi pneumokokkasýkinga lækkað talsvert jafnt og þétt.

Samkvæmt skimun í Bretlandi var virkni gegn ákveðnum sermisgerðum, eftir 2 skammta hjá börnum yngri en 1 árs, talin vera 66% (-29; 91%) fyrir sermisgerð 6B og 100% (25; 100%) fyrir sermisgerð 23F.

<b>Tafla 4. Samantekt á verkun 7-gilds Prevenar gegn ífarandi pneumokokkasýkingum</b>			
<b>Land</b>	<b>Ráðlögð bólusetningaráætlun</b>	<b>Fækkun sýkinga, %</b>	<b>95% CI</b>
<b>Ár innleiðingar</b>			
Bretland (England og Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, og 13 mánaða	<u>Sermisgerðir í bóluefni:</u> Tveir skammtar fyrir 1 árs aldur: 85%	49; 95%
Bandaríkin (2000)	2, 4, 6 og 12-15 mánaða		
Börn < 5 <sup>2</sup>		Sermisgerðir í bóluefni: 98% Allar sermisgerðir: 77%	97; 99% 73; 79%
Einstaklingar ≥ 65 <sup>3</sup>		Sermisgerðir í bóluefni: 76% Allar sermisgerðir: 38%	Á ekki við Á ekki við
Kanada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, og 12 mánaða	Allar sermisgerðir: 73%	Á ekki við
		<u>Sermisgerðir í bóluefni:</u> 99% eftir 2-skammta ungbarnabólusetningu	92; 100%
		100% eftir að allri bólusetningaráætluninni er lokið	82; 100%
<sup>1</sup> Börn < 2 ára, Útreiknuð virkni bóluefnisins frá og með júní 2008 (Broome aðferð)			
<sup>2</sup> 2005 gögn			
<sup>3</sup> 2004 gögn			
<sup>4</sup> Börn < 5 ára, janúar 2005 til desember 2007. Heildarvirkni fyrir venjubundna 2+1 bólusetningaráætlun liggur ekki fyrir eins og er.			

### Bráð miðeyrnabólga

Einnig hefur verið fylgst með verkun Prevenar í 3+1 áætlun gegn bráðri eyrnabólgu og lungnabólgu eftir innleiðingu bólusetningaráætlunarinnar á landsvísi. Í afturvirku mati á upplýsingum úr stórum tryggingagagnabanka í Bandaríkjunum höfðu læknisheimsóknir vegna bráðrar eyrnabólgu minnkað um 42,7% og lyfjaávisanir vegna bráðrar eyrnabólgu um 41,9% hjá börnum yngri en 2 ára, samanborið við tölur fyrir markaðssetningu bóluefnisins (2004 samanborið við 1997-99). Í sams konar greiningu kom fram að sjúkrahúsinnlögnum og komum á göngudeild vegna lungnabólgu, af hvaða orsökum sem er, hafði fækkað um 52,4% og 41,1%, í hvoru tilvikum fyrir sig. Í þeim tilvikum sem greind voru sem lungnabólga af völdum pneumokokka hafði sjúkrahúsinnlögnum fækkað um 57,6% og komum á göngudeild um 46,9% hjá börnum yngri en 2 ára, samanborið við tölur fyrir markaðssetningu bóluefnisins (2004 samanborið við 1997-99). Þótt ekki sé hægt að álykta um orsakasamhengi út frá slíkri greiningu á upplýsingum, benda þessar niðurstöður til þess að Prevenar gegni mikilvægu hlutverki í að draga úr álagi vegna sýkinga í slímhúðum (bráðrar miðeyrnabólgu og lungnabólgu) hjá markhópnum.

### Rannsókn á verkun hjá fullorðnum 65 ára og eldri

Verkun gegn lungnabólgu af völdum pneumokokka af bóluefnisgerð (VT) sem smitast hefur utan sjúkrahúss (CAP) og ífarandi pneumokokkasýkingum (IPD) var metin í stórrí, slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults-CAPiTA) í Hollandi. 84.496 einstaklingar, 65 ára og eldri, fengu eina bólusetningu með annaðhvort Prevenar 13 eða lyfleysu í 1:1 slembiröðun.

Sjálfbóðaliðar  $\geq 65$  ára sem tóku þátt í CAPiTA-rannsókninni gætu verið frábrugðnir þeim sem leita bólusetningar hvað varðar lýðfræði og einkenni.

Fyrsta tilvik lungnabólgu sem krafðist sjúkrahúsinnlagnar og var staðfest með röntgenmynd af lungum greindist hjá u.þ.b. 2% þýðisins ( $n=1.814$  einstaklingar), þar af voru 329 tilvik staðfest sem pneumokokka CAP og 182 tilvik voru pneumokokka CAP af bóluefnisgerð hjá þýðinu samkvæmt rannsóknaráætlun og þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (modified intent to treat (mITT)).

Sýnt var fram á verkun fyrir aðal- og aukaendapunkta hjá þýðinu samkvæmt rannsóknaráætlun (sjá töflu 5).

Tafla 5: Verkun bóluefnis (VE) fyrir aðal- og aukaendapunkta í CAPiTA rannsókninni (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun)					
Endapunktur verkunar	Tilvik			VE (%) (95,2% CI)	p-gildi
	Sam-tals	Prevenar 13 hópur	Lyfleysu-hópur		
<i>Aðalendapunktur</i>					
<b>Fyrsta tilvik af staðfestri pneumokokka CAP af bóluefnisgerð</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Aukaendapunktur</i>					
<b>Fyrsta tilvik af staðfestri NB/NI<sup>1</sup> pneumokokka CAP af bóluefnisgerð</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Fyrsta tilvik af IPD<sup>2</sup> af bóluefnisgerð</b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

<sup>1</sup>NB/NI – án bakteríublóðsýkingar/ekki ífarandi

<sup>2</sup>IPD – ífarandi pneumokokkasýking

Varanleiki verndandi áhrifa gegn fyrsta tilvik pneumokokka CAP af bóluefnisgerð, NB/NI pneumokokka CAP af bóluefnisgerð og ífarandi pneumokokkasýkingu af bóluefnisgerð náði yfir tímabil 4 ára rannsóknarinnar.

Rannsóknin var ekki hönnuð til að sýna fram á verkun í undirhópum og fjöldi sjúklinga  $\geq 85$  ára var ekki nægilegur til að sýna fram á verkun í þeim aldurshóp.

Notuð var *post-hoc* greining til að meta eftirfarandi áhrif á lýðheilsu við klínískri CAP (eins og skilgreint í CAPiTA rannsókninni og byggt á klínískum niðurstöðum óháð íferð samkvæmt myndgreiningu eða staðfestingu á orsök): verkun bóluefnis (VE), tíðnilækkun (IRR) og fjöldi sem þarf að bólusetja (NNV) (sjá töflu 6).

IRR, sem einnig er vísað til sem sjúkdómstilvik sem hægt er að koma í veg fyrir með bólusetningu, er fjöldi sjúkdómstilvika sem hægt er að koma í veg fyrir með bólusetningu á hver 100.000 mannaár skoðunar.

Í töflu 6 er NNV mælieining sem merkir fjölda einstaklinga sem þarf að bólusetja til að koma í veg fyrir eitt klínískt tilvik af CAP.

Tafla 6: Verkun bóluefnis (VE) gegn klínísku CAP*							
	Tilvik		Verkun bóluefnis <sup>1</sup> % (95% CI) (einhliða p-gíði)	Tíðni á hver 100.000 mannaár skoðunar		Tíðni-lækkun <sup>2</sup> (95% CI)	Fjöldi sem þarf að bólusetja <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Lyfleysa		Prevenar 13	Lyfleysa		
Greining á öllum tilvikum	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Greining á fyrsta tilviki	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Sjúklingar með a.m.k. tvennt af eftirfarandi: hósti; graftarhráki, hiti  $> 38^{\circ}\text{C}$  eða  $< 36,1^{\circ}\text{C}$ ; lungnabólga (greind við hlustun); hvítfrumafjöldun; C-viðbragðspróteingildi  $> 3$  sinnum eðlileg efri mörk; blóðsúrefnisskortur með hlutabrygting súrefnis  $< 60$  mm Hg við öndun andrúmslofts.

<sup>1</sup> Notað var Poisson aðhvarflíkan með slembihrifum til að reikna verkun bóluefnis.

<sup>2</sup> Á hver 100.000 mannaár skoðunar. IRR er reiknað sem tíðni hjá lyfleysuhópnum að frádreginni tíðni hjá bóluefnishópnum og var stærðfræðilega jafngilt  $\text{VE} \times \text{tíðni}$  hjá lyfleysuhópnum.

<sup>3</sup> Byggt á 5-ára endingu varnar. NNV er ekki tíðni heldur gefur það til kynna fjölda tilvika sem var komið í veg fyrir miðað við tiltekinn fjölda bólusettra einstaklinga. NNV tekur einnig til tímalengdar rannsóknarinnar eða endingar varnar og er reiknað sem 1 deilt með margfeldi IRR og endingar varnar (eða tímalengdar rannsóknar)  $(=1/(\text{IRR} \times \text{tímalengd}))$ .

#### Rannsóknir á ónæmingargetu hjá fullorðnum $\geq 18$ ára og öldruðum

Ekki hefur verið skilgreint hvaða þéttni IgG mótefna gegn fjölsykrum pneumokokka, sértækra fyrir tiltekna sermisgerðir, þarf til að veita vörn. Í öllum klínískum lykilrannsóknum var próf sem byggði á opsonín-miðluðu agnaáti (opsonophagocytosis assay, OPA), sértækt fyrir hverja sermisgerð, notað sem vísir til að meta hugsanlega virkni gegn ífarandi sýkingum og lungnabólgu af völdum pneumokokka. Reiknað var margfeldismeðaltal OPA gilda (OPA geometric mean titers, OPA GMT), sem mæld voru 1 mánuði eftir hverja bólusetningu. OPA gildi eru sýnd sem þynningarstuðull mestu þynningar sem skerðir lifun pneumokokka um a.m.k. 50%.

Lykilrannsóknir á Prevenar 13 voru hannaðar til að sýna fram á að virk OPA mótefnasvörðun fyrir 13 sermisgerðir bóluefnisins væri ekki verri og í sumum tilfellum betri en fyrir þær 12 sermisgerðir sem einnig er að finna í skráðu 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] einum mánuði eftir bólusetningu. Mótefnasvörðun fyrir sermisgerð 6A, sem eingöngu er að finna í Prevenar 13, var metin með því að sýna fram á 4-falda hækkun sértækra OPA gilda frá því sem var fyrir bólusetningu.

Fimm klínískar rannsóknir voru gerðar í Evrópu og Bandaríkjunum til að leggja mat á ónæmingargetu Prevenar 13 hjá mismunandi aldurshópum á bilinu 18-95 ára. Úr þessum klínísku rannsóknum á

Prevenar 13 hafa fengist gögn um ónæmingargetu hjá fullorðnum 18 ára og eldri, þ.m.t. fullorðnir 65 ára og eldri sem áður höfðu verið bólusettir með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsóknunum. Þátttakendur í hverri rannsókn voru bæði heilbrigðir einstaklingar, einstaklingar með starfandi ónæmiskerfi og stöðuga undirliggjandi kvilla sem vitað er að auka líkur á sýkingum af völdum pneumokokka (þ.e. langvinnum hjarta- og æðasjúkdómum, langvinnum lungnasjúkdómum, þ.m.t. astma, nýrnakvillum, sykursýki og langvinnum lifrarkvillum, þ.m.t. af völdum áfengisneyslu) og einstaklingar með áhættuþætti svo sem reykingar og misnotkun áfengis.

Sýnt hefur verið fram á ónæmingargetu og öryggi Prevenar 13 hjá fullorðnum 18 ára og eldri, þ.m.t. hjá þeim sem áður höfðu verið bólusettir með bóluefni gegn fjölsykrum pneumokokka.

*Fullorðnir sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni*  
Í beinni samanburðarrannsókn á fullorðnum á aldrinum 60-64 ára fengu þátttakendur stakan skammt af annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Í sömu rannsókn fékk annar hópur fullorðinna einstaklinga á aldrinum 50-59 ára og enn annar hópur á aldrinum 18-49 ára fékk stakan skammt af Prevenar 13.

Í töflu 7 eru borin saman OPA GMT gildi 1 mánuði eftir bólusetningu hjá einstaklingum á aldrinum 60-64 ára sem fengu stakan skammt af annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni og einstaklingum á aldrinum 50-59 ára sem fengu stakan skammt af Prevenar 13.

<b>Tafla 7: OPA GMT gildi hjá einstaklingum á aldrinum 60-64 ára sem fengu Prevenar 13 eða 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni (PPSV23) og einstaklingum á aldrinum 50-59 ára sem fengu Prevenar 13<sup>a,b,c</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13</b>	
	<b>50-59 ára</b>	<b>60-64 ára</b>	<b>60-64 ára</b>	<b>50-59 ára borið</b>		<b>borið saman við</b>	
	<b>N=350-384</b>	<b>N=359-404</b>	<b>N=367-402</b>	<b>saman við</b>		<b>PPSV23,</b>	
				<b>60-64 ára</b>		<b>60-64 ára</b>	
<b>Sermisgerð</b>	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <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> Jafngildi (non-inferiority) var skilgreint sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 0,5.

<sup>b</sup> Tölfræðilega marktækt meiri svörun var skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 1.

<sup>c</sup> Fyrir sermisgerð 6A<sup>†</sup>, sem eingöngu er að finna í Prevenar 13, var tölfræðilega marktækt meiri svörun skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 2.

Hjá fullorðnum á aldrinum 60-64 ára voru OPA GMT gildi fyrir Prevenar 13 ekki verri en OPA GMT gildi fyrir 23-gildt pneumokokkafjölsykrubóluefni fyrir þær tólf sermisgerðir sem er að finna í báðum bóluefnunum. Fyrir 9 sermisgerðir voru OPA gildi tölfræðilega marktækt hærri hjá þeim sem fengu Prevenar 13.

Hjá fullorðnum á aldrinum 50-59 ára voru OPA GMT gildi fyrir allar 13 sermisgerðir í Prevenar 13 ekki verri en hjá fullorðnum á aldrinum 60-64 ára. Fyrir 9 sermisgerðir var ónæmissvörun aldurstengd

Þannig að einstaklingar á aldrinum 50-59 ára sýndu tölfræðilega marktækt meiri svörun en einstaklingar á aldrinum 60-64 ára.

Hjá öllum fullorðnum  $\geq 50$  ára sem fengu stakan skammt af Prevenar 13 voru OPA gildi fyrir sermisgerð 6A marktækt hærri en fyrir einstaklinga  $\geq 60$  ára sem fengu stakan skammt af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13 höfðu OPA gildi lækkað frá því sem þau voru einum mánuði eftir bólusetningu, en OPA gildi fyrir allar sermisgerðir voru þó enn hærri en þau voru fyrir bólusetningu:

	OPA GMT gildi við upphaf rannsóknar	OPA GMT gildi einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13
Fullorðnir einstaklingar á aldrinum 50-59 ára sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni	5 til 45	20 til 1234
Fullorðnir einstaklingar á aldrinum 60-64 ára sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokka fjölsykrubóluefni	5 til 37	19 til 733

Tafla 8 sýnir OPA GMT 1 mánuði eftir stakan skammt af Prevenar 13 hjá 18-49 ára samanborið við 60-64 ára.

Tafla 8: OPA GMT gildi hjá fullorðnum einstaklingum á aldrinum 18-49 ára og 60-64 ára sem fengu Prevenar 13 <sup>a,b</sup>				
	18-49 ára N=836-866	60-64 ára N=359-404	18-49 ára samanborið við 60-64 ára	
Sermisgerð	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 <sup>†</sup>	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> Jafngildi (non-inferiority) var skilgreint sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri herra en 0,5.

<sup>b</sup> Tölfræðilega marktækt meiri svörun var skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri herra en 1.

<sup>c</sup> Öryggismörk (CI) fyrir hlutfallið eru öfugar umbreytingar á öryggisbili byggðu á Student t dreifingunni fyrir meðaltalsmun á logra mælinganna.

Hjá fullorðnum á aldrinum 18-49 ára voru OPA GMT gildi fyrir allar 13 sermisgerðirnar í Prevenar 13 jafngild Prevenar 13 svöruninni hjá fullorðnum á aldrinum 60-64 ára.

Einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13 höfðu OPA títrar lækkað frá því sem þeir voru einum mánuði eftir bólusetningu, en OPA títrar fyrir allar sermisgerðir voru þó enn hærri en þeir voru í upphafi.

	OPA GMT gildi við upphaf rannsóknar	OPA GMT gildi einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13
Fullorðnir einstaklingar 18-49 ára sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni	5 til 186	23 til 2948

Fullorðnir einstaklingar sem bólusettir höfðu verið áður með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni Ónæmissvörun við Prevenar 13 og 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefni var borin saman hjá fullorðnum á aldrinum  $\geq 70$  ára, sem höfðu fengið einn skammt af pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni.

Tafla 9 ber saman OPA GMT, 1 mánuði eftir að fullorðnum einstaklingum á aldrinum  $\geq 70$  ára, sem höfðu verið bólusettir með pneumokokkafjölsykrubóluefni, var gefinn stakur skammtur af annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

<b>Tafla 9 - OPA GMT hjá fullorðnum einstaklingum <math>\geq 70</math> ára sem áður höfðu verið bólusettir gegn fjölsykrum pneumokokka og fengu annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b>				
<b>Sermisgerð</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar OPA GMT Samanborið við PPSV23</b>	
	<b>N=400-426</b>	<b>N=395-445</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI)</b>
	OPA GMT	OPA GMT		
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> Jafngildi (non-inferiority) var skilgreint sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 0,5.

<sup>b</sup> Tölfræðilega marktækt meiri svörun var skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 1.

<sup>c</sup> Fyrir sermisgerð 6A<sup>†</sup>, sem eingöngu er að finna í Prevenar 13, var tölfræðilega marktækt meiri svörun skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 2.

Hjá fullorðnum einstaklingum sem höfðu verið bólusettir með bóluefni gegn fjölsykrum pneumokokka a.m.k. 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni voru OPA GMT gildi fyrir Prevenar 13 ekki verri en OPA GMT gildi fyrir 23-gilt pneumokokka fjölsykrubóluefni fyrir þær tólf sermisgerðir sem er að finna í báðum bóluefnunum. Ennfremur var í rannsókninni sýnt fram á tölfræðilega marktækt hærri OPA gildi fyrir tíu af þeim tólf sermisgerðum sem er að finna í báðum bóluefnunum. Ónæmissvörun gegn sermisgerð 6A var tölfræðilega marktækt meiri eftir bólusetningu með Prevenar 13 en eftir bólusetningu með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13 hjá fullorðnum á aldrinum 70 ára og eldri, sem höfðu verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni, höfðu OPA títrar lækkað frá því sem þeir voru einum mánuði eftir bólusetningu, en OPA títrar fyrir allar sermisgerðir voru þó enn hærri en þeir voru í upphafi.



	OPA GMT gildi við upphaf rannsóknar	OPA GMT gildi einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13
Fullorðnir einstaklingar $\geq 70$ ára sem áður höfðu verið bólusettir með 23-gildu pneumokokka fjölsykrungabóluefni a.m.k. 5 árum áður	9 til 122	18 til 381

### Ónæmissvörun hjá sérstökum sjúklingahópum

Sjúklingar með neðangreinda sjúkdóma eru í aukinni hættu á að fá pneumokokkasjúkdóm. Klínískt vægi mótefnamagnsins sem kom fram með Prevenar 13 hjá þessum sérstöku sjúklingahópum er óþekkt.

#### *Sigðfrumublóðleysi*

Opin rannsókn án samanburðarhóps, sem framkvæmd var í Frakklandi, á Ítalíu, í Bretlandi, Bandaríkjunum, Líbanon, Egyptalandi og Sáði-Arabíu, með 2 skömmtum af Prevenar 13 sem gefnir voru með 6 mánaða millibili var gerð hjá 158 börnum og unglíngum  $\geq 6$  til  $< 18$  ára með sigðfrumublóðleysi, sem höfðu áður verið bólusett með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 6 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina. Eftir fyrstu bólusetninguna reyndist mótefnamagnið sem Prevenar 13 náði og mælt var bæði með IgG margfeldismeðaltalsþéttni og OPA margfeldismeðaltalsþéttni, tölfræðilega marktækt herra í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan skammtinn reyndist ónæmissvörunin sambærileg við svörunina eftir fyrsta skammtinn. Einu ári eftir annan skammtinn reyndist mótefnamagnið, sem mælt var bæði með IgG margfeldismeðaltalsþéttni og OPA margfeldismeðaltalsþéttni, herra en magnið fyrir fyrsta skammtinn af Prevenar 13, nema fyrir IgG margfeldismeðaltalsþéttni fyrir sermisgerðir 3 og 5, sem var tölulega svipuð.

*Viðbótarupplýsingar um ónæmingargetu Prevenar (7-gilds): Börn með sigðfrumublóðleysi*  
Ónæmingargeta Prevenar hefur verið metin í opinni, fjölsetra rannsókn á 49 ungbörnum með sigðfrumublóðleysi. Börn voru bólusett með Prevenar (3 skammtar með eins mánaðar millibili frá 2 mánaða aldri). 46 þeirra fengu einnig 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni á 15–18 mánaða aldri. Eftir frumbólusetninguna náðu 95,6% einstaklinganna mótefnamagni upp á a.m.k. 0,35  $\mu\text{g/ml}$  fyrir allar sjö sermisgerðir Prevenar. Marktæk aukning sást á þéttni mótefna gegn þessum sjö sermisgerðum eftir bólusetningu með fjölsykrunum, sem gefur til kynna gott ónæmisminni.

#### *HIV-sýking*

##### *Börn og fullorðnir sem ekki hafa verið bólusett áður með bóluefni gegn pneumokokkum*

HIV-sýkt börn og fullorðnir með  $\text{CD4} \geq 200$  frumur/ $\mu\text{l}$  (meðaltal 717,0 frumur/ $\mu\text{l}$ ), veirumagn í blóði  $< 50.000$  eintök/ml (meðaltal 2090,0 eintök/ml), án alnæmistengdra sjúkdóma, og sem höfðu ekki verið bólusett áður með bóluefni gegn pneumokokkum, fengu 3 skammta af Prevenar 13. Í samræmi við almennar ráðleggingar var gefinn stakur skammtur af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni í kjölfarið. Bóluefni var gefið á 1 mánaða fresti. Ónæmissvörun var metin hjá 259-270 matshæfum einstaklingum u.þ.b. 1 mánuði eftir hvern skammt af bóluefni. Eftir fyrsta skammt reyndist mótefnamagnið af völdum Prevenar 13, sem mælt var bæði með IgG margfeldismeðaltalsþéttni og OPA margfeldismeðaltalsþéttni, tölfræðilega marktækt herra í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan og þriðja skammt af Prevenar 13 reyndist ónæmissvörunin svipuð eða hærri en svörunin eftir fyrsta skammt.

##### *Fullorðnir sem hafa verið bólusettir áður með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni*

HIV-sýktir, fullorðnir einstaklingar  $\geq 18$  ára með  $\text{CD4} \geq 200$  frumur/ $\mu\text{l}$  (meðaltal 609,1 fruma/ $\mu\text{l}$ ) og veirumagn í blóði  $< 50.000$  eintök/ml (meðaltal 330,6 eintök/ml) sem voru án alnæmistengdra sjúkdóma og höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 6 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina, fengu 3 skammta af Prevenar 13 við skráningu í rannsóknina, 6 mánuðum og 12 mánuðum eftir fyrsta skammtinn af Prevenar 13. Ónæmissvörun var metin hjá 231-255 matshæfum einstaklingum u.þ.b. 1 mánuði eftir hvern skammt af Prevenar 13. Eftir

fyrsta skammtinn náðist mótefnamagn sem mælt var bæði með IgG margfeldismeðaltalsþéttni og OPA margfeldismeðaltalsþéttni, sem reyndist tölfræðilega marktækt hærra í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan og þriðja skammtinn af Prevenar 13 reyndist ónæmissvörunin sambærileg eða hærri en svörunin eftir fyrsta skammtinn. Í rannsókninni höfðu 162 einstaklingar fengið einn skammt áður af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, 143 einstaklingar tvo skammta og 26 einstaklingar fleiri en tvo skammta áður af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Einstaklingar sem fengu áður tvo eða fleiri skammta af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni sýndu svipaða ónæmissvörun og einstaklingar sem fengu stakan skammt.

#### *Blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla*

Börn og fullorðnir sem gangast undir ósamgena, blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu á aldrinum  $\geq 2$  ára með fullt sjúkdómshlé á undirliggjandi sjúkdómi samkvæmt blóðmynd, eða með mjög gott sjúkdómshlé að hluta, ef um er að ræða eítílfrumukrabbamein og mergæxli, fengu þrjá skammta af Prevenar 13 þar sem að minnsta kosti 1 mánuður leið á milli skammta. Fyrsti skammtur var gefinn 3-6 mánuðum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Fjórði skammtur (örvunarskammtur) af Prevenar 13 var gefinn 6 mánuðum eftir þriðja skammt. Í samræmi við almennar ráðleggingar var gefinn stakur skammtur af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni 1 mánuði eftir fjórða skammt af Prevenar 13. Ónæmissvörun sem mæld var með IgG margfeldismeðaltalsþéttni var metin hjá 168-211 matshæfum einstaklingum u.þ.b. 1 mánuði eftir bólusetningu. Aukning var í mótefnamagni af völdum Prevenar 13 eftir hvern skammt af Prevenar 13. Ónæmissvörun eftir fjórða skammt af Prevenar 13 hækkaði marktækt fyrir allar sermisgerðir í samanburði við svörun eftir þriðja skammt. Mótefnaþéttni virkra mótefna (OPA títrar) var ekki mæld í þessari rannsókn.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Á ekki við.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka eða endurtekna skammta, staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroskun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Succinic sýra  
Polysorbat 80  
Vatn fyrir stungulyf

Sjá ónæmisglæði í kafla 2.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki fíjósa.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

0,5 ml af stungulyfi, dreifu í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa úr gráu, latexfríu klórbútýlgúmmíi, innsigli úr áli sem hægt er að fletta af og hettu úr pólýprópýleni sem hægt er að fletta af.

Pakkningastærðir með 1, 5, 10, 25 eða 50 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Við geymslu getur myndast hvítt botnfall og tær lausn sem flýtur ofan á. Þetta eru ekki merki um skemmdir.

Bóluefnið á að hrista vel fyrir notkun til þess að fá einsleita hvíta dreifu og skoða með tilliti til agna og annarra eðlislegra breytinga áður en það er notað. Notið ekki bóluefnið ef það er ekki eins og það á að vera.

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. desember 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2014

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## 1. HEITI LYFS

Prevenar 13 stungulyf, dreifa, í fjölskammtaíláti samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (13-gilt, aðsogað)

## 2. INNIHALDSLÝSING

1 skammtur (0.5 ml) inniheldur:

Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 1 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 3 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 4 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 5 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 6A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 6B <sup>1</sup>	4,4 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 7F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 9V <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 14 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 18C <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 19A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 19F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumokokkafjölsykrungur sermisgerð 23F <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup>Tengt CRM<sub>197</sub> flutningspróteini, aðsogað á álfosfat.

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 32 µg CRM<sub>197</sub> flutningsprótein og 0,125 mg af áli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Þetta er fjölskammtaeyning. Sjá kafla 6.5 varðandi fjölda skammta í hverju íláti.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa, í fjölskammtaíláti (4 skammtar).  
Bóluefnið er einsleit hvít dreifa.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Virk ónæmisaðgerð gegn ífarandi sýkingum, lungnabólgu og bráðri miðeyrnabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae* hjá ungbörnum, börnum og unglíngum á aldrinum 6 vikna til 17 ára.

Virk ónæmisaðgerð gegn ífarandi sýkingum og lungnabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae*, hjá fullorðnum ≥ 18 ára og öldruðum.

Sjá kafla 4.4 og 5.1 varðandi upplýsingar um varnir gegn sértækum sermisgerðum pneumokokka.

Taka á ákvörðun um notkun Prevenar 13 á grundvelli opinberra leiðbeininga með tilliti til þeirrar áhættu sem ífarandi sýkingar og lungnabólga hafa á mismunandi aldurshópa, undirliggjandi sjúkdóma jafnt sem breytileika í faraldsfræði sermigerða eftir landsvæðum.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Bólusetningaráætlanir fyrir Prevenar 13 skulu byggðar á opinberum leiðbeiningum.

### Skammtar

#### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Mælt er með því að ungbörn sem fá fyrsta bólusetningarskammt með Prevenar 13 ljúki bólusetningaráætluninni með Prevenar 13.

#### Ungbörn á aldrinum 6 vikna til 6 mánaða

##### *Þriggja skammta frumbólusetning*

Ráðlögð bólusetningaráætlun samanstendur af fjórum 0,5 ml skömmtum. Frumbólusetningin fyrir ungbörn samanstendur af þremur skömmtum og er fyrsti skammturinn venjulega gefinn við 2 mánaða aldur og síðan á að líða a.m.k. 1 mánuður á milli skammta. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá sex vikna aldri. Mælt er með því að fjórði skammturinn (örvunarskammturinn) sé gefinn á milli 11 og 15 mánaða aldurs.

##### *Tveggja skammta frumbólusetning*

Einnig er mögulegt að gefa Prevenar 13 sem hluta af vanalegri áætlun um ungbarnabólusetningar, og má bólusetja með því að gefa þrjá 0,5 ml skammta. Fyrsta skammtinn má gefa frá 2 mánaða aldri og síðan skal gefa annan skammt 2 mánuðum seinna. Mælt er með því að þriðji skammturinn (örvunarskammturinn) sé gefinn á milli 11 eða 15 mánaða aldurs (sjá kafla 5.1).

#### Fyrirburar (< 37 vikna meðgangi)

Hjá fyrirburum samanstendur ráðlögð bólusetningaráætlun af fjórum 0,5 ml skömmtum. Frumbólusetningin fyrir ungbörn samanstendur af þremur skömmtum og er fyrsti skammturinn gefinn við 2 mánaða aldur og síðan á að líða a.m.k. 1 mánuður á milli skammta. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá sex vikna aldri. Mælt er með því að fjórði skammturinn (örvunarskammturinn) sé gefinn á milli 11 og 15 mánaða aldurs (sjá kafla 4.4 og 5.1).

#### Óbólusett ungbörn og börn ≥ 7 mánaða

##### *Ungbörn á aldrinum 7-11 mánaða*

Tveir 0,5 ml skammtar, gefnir með a.m.k. 1 mánaðar millibili. Mælt er með því að þriðji skammturinn sé gefinn á öðru aldursári barnsins.

##### *Börn á aldrinum 12-23 mánaða*

Tveir 0,5 ml skammtar, gefnir með a.m.k. 2 mánaða millibili (sjá kafla 5.1).

##### *Börn og unglingar á aldrinum 2-17 ára*

Einn stakur 0,5 ml skammtur.

#### Prevenar 13 bólusetningaráætlun fyrir ungbörn og börn sem áður hafa verið bólusett með Prevenar (7-gildu) (*Streptococcus pneumoniae* sermisgerðum 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, og 23F)

Prevenar 13 inniheldur sömu 7 sermisgerðirnar og Prevenar og notar sama flutningspróteinið, CRM<sub>197</sub>.

Ungbörn og börn sem hafa byrjað bólusetningaráætlunina með Prevenar geta lokið bólusetningunni með því að skipta yfir á Prevenar 13 hvenær sem er í áætluninni.

##### *Ung börn (12-59 mánaða) sem lokið hafa bólusetningu með Prevenar (7-gildu)*

Ung börn sem talin eru hafa lokið bólusetningu með Prevenar (7-gildu) ættu að fá einn 0,5 ml skammt af Prevenar 13 til að vekja ónæmissvar gegn þeim 6 sermisgerðum sem þar eru til viðbótar. Gefa á

þennan skammt af Prevenar 13 a.m.k. 8 vikum eftir síðasta skammt af Prevenar (7-gildu) (sjá kafla 5.1).

#### *Börn og unglingar 5–17 ára*

Börn á aldrinum 5 til 17 ára mega fá einn skammt af Prevenar 13 ef þau hafa áður verið bólusett með einum eða fleirum skömmtum af Prevenar. Gefa á þennan skammt af Prevenar 13 a.m.k. 8 vikum eftir að síðasti skammturinn af Prevenar (7-gilt) var gefinn (sjá kafla 5.1).

#### Fullorðnir ≥ 18 ára og aldraðir

Einn stakur skammtur.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um þörf fyrir endurbólusetningu með öðrum skammti af Prevenar 13.

Ef notkun 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis er talin viðeigandi ætti að gefa Prevenar 13 á undan, óháð fyrri bólusetningum gegn pneumokokkum (sjá kafla 4.5 og 5.1).

#### Sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar með undirliggjandi sjúkdóma sem auka hættuna á því að þeir fái ífarandi pneumokokkasjúkdóm (s.s. einstaklingar með sigðfrumublóðleysi eða HIV-sýkingu), þ.m.t. þeir sem hafa áður verið bólusettir með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, mega fá a.m.k. einn skammt af Prevenar 13 (sjá kafla 5.1).

Hjá einstaklingum sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu samanstendur ráðlögð bólusetningaráætlun af fjórum skömmtum af Prevenar 13, hverjum 0,5 ml. Frumbólusetning samanstendur af þremur skömmtum, þar sem fyrsti skammtur er gefinn 3 til 6 mánuðum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu og að minnsta kosti 1 mánuður líður á milli skammta. Mælt er með því að fjórði skammtur (örvunarskammtur) sé gefinn 6 mánuðum eftir þriðja skammt (sjá kafla 5.1).

#### Lyfjagjöf

Bóluefnið skal gefið með inndælingu í vöðva. Ákjósanlegustu staðirnir eru utanvert á framanverðu læri („vastus lateralis“ vöðvi) hjá ungbörnum og í axlarvöðva á upphandlegg hjá ungum börnum og fullorðnum.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, eða fyrir barnaveikitoxóíði.

Eins og við á um önnur bóluefni skal fresta bólusetningu með Prevenar 13 hjá einstaklingum sem eru bráðveikir og með hita. Hins vegar eru vægar sýkingar, svo sem kvef, ekki ástæða til frestunar bólusetningar.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Ekki má gefa Prevenar 13 í bláæð.

Eins og við á um öll bóluefni til inndælingar skal viðeigandi læknishjálp og eftirlit ávallt vera til staðar ef sjaldgæf bráðaofnæmisviðbrögð koma fyrir í kjölfar bólusetningar.

Ekki má gefa bóluefnið sem inndælingu í vöðva hjá einstaklingum með blóðflagnafæð eða blæðingarsjúkdóma sem valda því að þau mega ekki fá inndælingu í vöðva, en gefa má bóluefnið undir húð ef ávinningur vegur augljóslega þyngra en áhætta (sjá kafla 5.1).

Prevenar 13 veitir aðeins vörn gegn *Streptococcus pneumoniae* sermisgerðum sem eru í bóluefninu. Það veitir ekki vörn gegn öðrum örverum sem valda ífarandi sýkingum, lungnabólgu eða miðeyrnabólgu. Eins og við á um öll bóluefni er ekki öruggt að allir einstaklingar sem fá Prevenar 13 séu varðir fyrir sýkingum af völdum pneumokokka. Fyrir nýjustu faraldsfræðilegar upplýsingar í þínu landi skaltu ráðfæra þig við viðkomandi stofnun.

Einstaklingar með skerta ónæmissvörun, hvort sem er vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla, HIV sýkingar eða af öðrum ástæðum, geta sýnt minni mótefnasvörun við virkri ónæmisáðgerð.

Gögn um öryggi og ónæmismyndandi áhrif liggja fyrir hjá takmörkuðum fjölda einstaklinga með sigðfrumublóðleysi, HIV-sýkingu eða sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuigræðslu (sjá kafla 5.1). Ekki liggja fyrir gögn um öryggi og ónæmismyndandi áhrif Prevenar 13 hjá einstaklingum í öðrum hópum með skerta ónæmissvörun af tilgreindum ástæðum (t.d. illkynja sjúkdómar eða nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome)) og þarf að íhuga hvort bólusetja skuli í hverju slíku tilviki.

Hver skammtur af lyfinu inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) og telst því natríumfrítt.

#### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Í klínískum rannsóknum kallaði Prevenar 13 fram ónæmissvörun við öllum sermisgerðunum þrettán í bóluefninu. Ónæmissvar við sermisgerð 3 eftir örvunarskammt var svipuð og eftir frumbólusetningu. Klínískt mikilvægi þessarar athugunar varðandi innleiðingu ónæmisminnis fyrir sermisgerð 3 er ekki vitað (sjá kafla 5.1).

Hlutfall virkra mótefnamyndandi einstaklinga (OPA títrar  $\geq 1:8$ ) gegn sermisgerðum 1, 3 og 5 var hátt. Samt sem áður var OPA margfeldismeðaltalsþéttni lægri en títrar gegn þeim sermisgerðum í bóluefninum sem eftir voru. Klínískt gildi þess að mynda vörn er ekki þekkt (sjá kafla 5.1).

Takmörkuð gögn hafa sýnt að 7-gilt Prevenar (þriggja skammta frumbólusetning) framkallar viðunandi ónæmissvörun hjá ungbörnum með sigðfrumublóðleysi með svipuðu öryggi og sést hefur hjá hópum sem ekki eru í aukinni áhættu (sjá kafla 5.1).

Börn yngri en 2 ára skulu fá bólusetningu með Prevenar 13 samkvæmt bólusetningaráætlun sem hæfir aldri þeirra (sjá kafla 4.2). Notkun samtengds pneumokokkabóluefnis kemur ekki í stað notkunar 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis, hjá börnum  $\geq 2$  ára sem eru með sjúkdóma (svo sem sigðfrumublóðleysi, miltisleysi, HIV sýkingu, langvinna sjúkdóma, eða ónæmisbælingu) sem setja þau í aukna hættu á ífarandi sýkingum af völdum *Streptococcus pneumoniae*. Ávallt þegar mælt er með því skulu börn  $\geq 24$  mánaða að aldri sem eru í áhættu og hafa þegar fengið fyrstu bólusetningu með Prevenar 13 fá 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni. Tímabilið milli gjafar 13-gilds samtengds pneumokokkabóluefnis (Prevenar 13) og 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis skal ekki vera styttra en 8 vikur. Engar upplýsingar liggja fyrir um það hvort bólusetning barna með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, hvort sem þau hafa fengið frumbólusetningu með Prevenar 13 eða ekki, geti leitt til ófullnægjandi svörunar við síðari skömmtum af Prevenar 13.

Þegar verið er að bólusetja fyrirbura sem fæddir eru mjög löngu fyrir tímann (fæddir  $\leq 28$  vikna meðgöngu), sérstaklega þá sem hafa fyrri sögu um vanþroskuð öndunarfæri, skal hafa hugsanlega hættu á öndunarstöðvun í huga og þörf fyrir eftirlit með öndun í 48-72 klukkustundir. Þar sem ávinningur af bólusetningu er mikill hjá þessum hópi ungbarna, skal ekki sleppa eða fresta bólusetningu.

Gera má ráð fyrir að sú vörn sem sermisgerðir bóluefnisins veita gegn miðeyrnabólgu sé minni en vörn gegn ífarandi sýkingum. Þar sem margar aðrar örverur en þær sermisgerðir pneumokokka sem eru í bóluefninu valda miðeyrnabólgu, er talið að vörn gegn miðeyrnabólgu í heild sé lítil (sjá kafla 5.1).

Þegar Prevenar 13 er gefið samtímis Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) er tíðni sótthita svipuð og sést við samtímis gjöf Prevenar (7-gilt) og Infanrix hexa (sjá kafla 4.8). Aukin tíðni krampa (með eða

án hita) og vöðvaslappleika-vansvörunarástands (hypotonic hyporesponsive episode) kom fram þegar Prevenar 13 var gefið samhliða Infanrix hexa (sjá kafla 4.8).

Hitalækkandi meðferð á að hefja samkvæmt leiðbeiningum viðkomandi heilsugæslu hjá börnum með krampasjúkdóma eða sjúkrasögu um hitakrampa og hjá öllum börnum sem fá Prevenar 13 samhliða heilfrumubóluefnum við kíghósta.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

##### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Prevenar 13 má gefa samtímis eftirfarandi mótefnavökum í bóluefnum, hvort sem er eingildum eða í samsettum bóluefnum: barnaveiki, stífkrapa, frumulausu eða heilfrumukíghóstabóluefni, *Haemophilus influenzae* gerð b, deyddu mænusóttarbóluefni, lifrabólgu B (sjá leiðbeiningar um Infanrix hexa í kafla 4.4), meningókokkum af sermisgerð C, mislingum, hettusótt, rauðum hundum, hlaupabólu og rótaveirubóluefni.

Prevenar 13 má einnig gefa samtímis stífkrapatoxóíðs samtengdu fjölsykrubóluefni gegn meningókokkum af sermisgerðum A, C, W og Y, börnum á aldrinum 12-23 mánaða sem hafa fengið viðeigandi frumbólusetningu með Prevenar 13 (í samræmi við gildandi ráðleggingar).

Gögn úr klínískri rannsókn sem gerð var eftir markaðssetningu lyfsins til að meta áhrif fyrirbyggjandi meðferðar með hitastillandi lyfjum (íbúprófeni og parasetamóli) á ónæmissvar við Prevenar 13 benda til þess að notkun parasetamóls samtímis bólusetningu eða innan sama dags geti dregið úr ónæmissvari við Prevenar 13 eftir skammta sem gefnir voru ungbörnum samkvæmt bólusetningaráætlun. Svörun við örvunarskammti sem gefinn var 12 mánaða gömlum börnum var óbreytt. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

##### Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um samtímis notkun með öðrum bóluefnum.

##### Fullorðnir 18 til 49 ára

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um samtímis notkun með öðrum bóluefnum.

##### Fullorðnir 50 ára og eldri

Gefa má Prevenar 13 samtímis árstíðabundnu þrigildu inflúensubóluefni.

Í tveimur rannsóknum á fullorðnum, annars vegar á aldrinum 50-59 ára og hins vegar á aldrinum 65 ára og eldri var sýnt fram á að óhætt sé að gefa Prevenar 13 samtímis þrigildu óvirkjuðu inflúensubóluefni. Svörun við öllum þremur mótefnavökum þrigilda inflúensubóluefnisins var sambærileg, hvort sem það var gefið eitt sér eða samtímis Prevenar 13.

Í þriðju rannsókn á fullorðnum á aldrinum 50-93 ára var sýnt fram á að óhætt sé að gefa Prevenar 13 samtímis árstíðabundnu fjörgildu óvirkjuðu inflúensubóluefni. Ónæmissvörun við öllum fjórum stofnum fjörgilda óvirkjaða inflúensubóluefnisins var jafngild þegar Prevenar 13 var gefið samtímis fjörgildu óvirkjuðu inflúensubóluefni og þegar fjörgilda óvirkjaða inflúensubóluefnið var gefið eitt og sér.

Ónæmissvörun við Prevenar 13 var jafngild þegar Prevenar 13 var gefið samtímis fjörgildu óvirkjuðu inflúensubóluefni samanborið við þegar Prevenar 13 var gefið eitt og sér. Líkt og við samtímisgjöf þrigilda bóluefna, var ónæmissvörun við sumum pneumokokkasermisgerðum lægri en þegar bæði bóluefnin voru gefin samtímis.



Þegar Prevenar 13 var gefið samtímis inflúensubóluefni var ónæmissvörun við Prevenar 13 minni en þegar Prevenar 13 var gefið eitt og sér. en hins vegar sáust engin langtímaáhrif á magn mótefna í blóðrás.

Í þriðju rannsókn á fullorðnum á aldrinum 50-93 ára var sýnt fram á að óhætt sé að gefa Prevenar 13 samtímis árstíðabundnu fjörgildu óvirkjuðu infúensubóluefni. Ónæmissvörun við öllum fjórum stofnum fjörgilda óvirkjaða inflúensubóluefnisins var jafngild þegar Prevenar 13 var gefið samtímis fjörgildu óvirkjuðu inflúensubóluefni og þegar fjörgilda óvirkjaða inflúensubóluefnið var gefið eitt og sér.

Ónæmissvörun við Prevenar 13 var jafngild þegar Prevenar 13 var gefið samtímis fjörgildu óvirkjuðu inflúensubóluefni samanborett við þegar Prevenar 13 var gefið eitt og sér. Líkt og við samtímis gjöf þrígilda bóluefna, var ónæmissvörun við sumum pneumokokkasermisgerðum lægri en þegar bæði bóluefnin voru gefin samtímis.

Gjöf bóluefnisins samtímis öðrum bóluefnum hefur ekki verið rannsökuð.

Mismunandi bóluefni til inndælingar skal alltaf gefa á mismunandi stungustaði.

Samtímis gjöf Prevenar 13 og 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis hefur ekki verið rannsökuð. Í klínískum rannsóknum þar sem Prevenar 13 var gefið 1 ári eftir gjöf 23-gilds pneumokokkafjölsykrubóluefnis var ónæmissvörun gegn öllum sermisgerðum lægri en þegar Prevenar 13 var gefið einstaklingum sem ekki höfðu áður verið bólusettil með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Klínískt mikilvægi þessa er ekki þekkt.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun á 13-gildu samtengdu bóluefni gegn pneumokokkum hjá þunguðum konum. Þess vegna er notkun Prevenar 13 ekki ráðlögð á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort 13-gilt samtengt bóluefni gegn pneumokokkum skilst út í brjóstamjólki.

##### Frjósemi

Dýrarrannsóknir benda ekki til þess að bóluefnið hafi bein eða óbein skaðleg áhrif með tilliti til eituráhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Prevenar 13 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sum áhrifin sem nefnd eru í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Greining á tíðni aukaverkana eftir markaðssetningu bendir til þess að mögulega sé aukin hætta á krömpum, með eða án hita, og vöðvaslappleika-vansvörunarástandi (hypotonic hyporesponsive episode) þegar hóparnir sem notuðu Prevenar 13 ásamt Infanrix hexa eru bornir saman við hópana sem notuðu aðeins Prevenar 13.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum eða af reynslu eftir markaðssetningu fyrir alla aldurshópa eru taldar upp í þessum kafla, flokkaðar eftir líffærakerfum og eru algengustu og alvarlegustu aukaverkanir taldar fyrst. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ),

algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

#### Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára

Öryggi bóluefnisins var metið í klínískum samanburðarrannsóknum þar sem 14.267 skammtar voru gefnir 4.429 heilbrigðum ungbörnum sem voru frá 6 vikna aldri við fyrstu bólusetningu og 11-16 mánaða við gjöf örvunarskammtsins. Í öllum rannsóknunum hjá ungbörnum fór Prevenar 13 bólusetningin fram samtímis reglubundnum ungbarnabólusetningum (sjá kafla 4.5).

Öryggi var einnig metið hjá 354 börnum sem ekki höfðu fengið bólusetningu áður (7 mánaða til 5 ára að aldri).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá börnum á aldrinum 6 vikna til 5 ára voru viðbrögð á stungustað, hiti, píringur, minnkuð matarlyst og aukinn og/eða minnkaður svefn.

Í klínískri rannsókn á ungbörnum sem bólusett voru á 2, 3 og 4 mánaða aldri var tilkynnt um hita  $\geq 38^\circ\text{C}$  með hærri tíðni hjá ungbörnum sem fengu Prevenar (7-gilt) samtímis Infanrix hexa (28,3% til 42,3%) en hjá ungbörnum sem fengu Infanrix hexa eitt sér (15,6% til 23,1%). Eftir örvunarskammt á 12 til 15 mánaða aldri var greint frá hita  $\geq 38^\circ\text{C}$  hjá 50,0% ungbarna sem fengu Prevenar (7-gilt) samtímis Infanrix hexa, borið saman við 33,6% hjá ungbörnum sem fengu Infanrix hexa eitt sér. Þessi viðbrögð voru yfirleitt miðlungi alvarleg (hiti  $39^\circ\text{C}$  eða minni) og tímabundin.

Greint var frá aukningu á viðbrögðum á stungustað hjá börnum eldri en 12 mánaða samanborið við tíðni hjá ungbörnum meðan á frumbólusetningu með Prevenar 13 stóð.

#### Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Í klínískum rannsóknum var öryggi notkunar Prevenar 13 svipað og notkunar Prevenar. Eftirfarandi tíðni er byggð á aukaverkunum sem metnar voru í klínískum rannsóknum með Prevenar 13:

#### Ónæmiskerfi:

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð, þ. á m. bjúgur í andliti, andnauð, berkjukrampi

#### Taugakerfi:

Sjaldgæfar: Krampar (þ. á m. hitakrampar)  
Mjög sjaldgæfar: Máttleysi með lítilli svörun við áreiti

#### Meltingarfæri:

Mjög algengar: Minnkuð matarlyst  
Sjaldgæfar: Uppköst; niðurgangur

#### Húð og undirhúð:

Algengar: Útbrot  
Sjaldgæfar: Ofsakláði eða útbrot sem líkjast ofsakláða

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: Hiti; píringur; roði á stungustað, herslismyndun/proti eða verkur/eymsli; svefnhöfði; órólegur svefn  
Roði á stungustað eða hersli/proti 2,5 cm–7,0 cm (eftir örvunarskammtinn og hjá eldri börnum [2 til 5 ára])  
Algengar: Hiti  $> 39^\circ\text{C}$ ; hreyfiskerðing nálægt stungustað (vegna verkja); roði eða hersli/proti á stungustað 2,5 cm–7,0 cm (eftir frumbólusetningu ungbarna)  
Sjaldgæfar: Roði á stungustað, herslismyndun/proti  $> 7,0$  cm; grátur

#### Viðbótar upplýsingar í sérstökum sjúklingahópum:

Öndunarstöðvun hjá fyrirburum sem fæddir eru mjög löngu fyrir tímenn ( $\leq 28$ . viku meðgöngu) (sjá kafla 4.4).

### Börn og unglíngar á aldrinum 6 til 17 ára

Öryggi var metið hjá 592 börnum (294 börnum á aldrinum 5 til 10 ára, sem áður höfðu verið bólusettt með a.m.k. einum skammti af Prevenar og 298 börnum á aldrinum 10 til 17 ára sem ekki höfðu áður fengið bóluefni gegn pneumokokkum).

Algengustu aukaverkanirnar hjá börnum á aldrinum 6 til 17 ára voru:

#### Taugakerfi:

Algengar: Höfuðverkur

#### Meltingarfæri:

Mjög algengar: Minnkuð matarlyst  
Algengar: Uppköst, niðurgangur

#### Húð og undirhúð:

Algengar: Útbrot, ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: Píringur, roði á stungustað, herslismyndun/proti eða verkur/eysli, svefnhöfði, órólegur svefn, eysli á stungustað (þ. á m. skert hreyfigeta)  
Algengar: Hiti

Aðrar aukaverkanir sem áður hafa sést hjá ungbörnum og börnum á aldrinum 6 vikna til 5 ára geta líka átt við um þennan aldurshóp en líklega vegna lítils úrtaks varð þeirra ekki vart í þessari rannsókn.

#### Viðbótarupplýsingar í sérstökum sjúklingahópum

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá börnum og unglíngum með sigðfrumublóðleysi, HIV-sýkingu eða sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, fyrir utan höfuðverk, uppköst, niðurgang, hita, þreytu, liðverki og vöðvaverki sem voru mjög algengar aukaverkanir.

#### Fullorðnir ≥ 18 ára og aldraðir

Öryggi var metið í 7 klínískum rannsóknum á 91.593 fullorðnum einstaklingum á aldursbilinu 50 til 101 árs. Prevenar 13 var gefið 48.806 einstaklingum; 2.616 (5,4%) á aldrinum 50 til 64 ára og 45.291 (92,8%) á aldrinum 65 ára og eldri. Ein af rannsóknunum 7 innihélt hóp fullorðinna einstaklinga (n=899) á aldrinum 18 til 49 ára sem fengu Prevenar 13 og sem höfðu ekki áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Af þeim sem fengu Prevenar 13 höfðu 1.916 einstaklingar áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 3 árum áður en þeir voru bólusettir í rannsókninni, og 46.890 einstaklingar höfðu ekki áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Tilhneiging til lægri tíðni aukaverkana tengdist hækkandi aldri; fullorðnir > 65 ára (óháð fyrri pneumokokka bólusetningum) greindu frá færri aukaverkunum en yngri fullorðnir og aukaverkanir reyndust algengastar hjá yngstu fullorðnu einstaklingunum, 18 til 29 ára.

Í heild var tíðniflokkun aukaverkana svipuð í öllum aldurshópum, að undanskildum uppköstum sem voru mjög algeng ( $\geq 1/10$ ) hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 49 ára og algeng ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) í öllum öðrum aldurshópum. Hiti var mjög algengur hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 29 ára og algengur í öllum öðrum aldurshópum. Slæmur verkur/eysli á stungustað og alvarleg skerðing á hreyfigetu í handlegg var mjög algeng hjá fullorðnum 18-39 ára og algeng í öllum öðrum aldurshópum.

#### *Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum*

Spurt var um staðbundin viðbrögð og almenn einkenni í 14 daga eftir hverja bólusetningu í 6 rannsóknum og 7 daga í einni rannsókn. Eftirtalin tíðni á við aukaverkanir sem metnar voru í klínískum rannsóknum með Prevenar 13 hjá fullorðnum:

Efnaskipti og næring:

Mjög algengar: Minnkuð matarlyst

Taugakerfi:

Mjög algengar: Höfuðverkur

Meltingarfæri:

Mjög algengar: Niðurgangur; uppköst (hjá fullorðnum 18 til 49 ára)

Algengar: Uppköst (hjá fullorðnum 50 ára og eldri)

Sjaldgæfar: Ógleði

Ónæmiskerfi:

Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bjúgur í andliti, mæði og berkjukrampar

Húð og undirhúð:

Mjög algengar: Útbrot

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Mjög algengar: Kuldahrollur; þreyta; roði á stungustað; hersli/þroti á stungustað; verkur/eymsli á stungustað; (slæmur verkur/eymsli á stungustað mjög algeng hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 39 ára); skert hreyfigeta á handlegg (alvarleg skerðing á hreyfigetu í handlegg mjög algeng hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 39 ára)

Algengar: Hiti (mjög algengur hjá fullorðnum á aldrinum 18 til 29 ára)

Sjaldgæfar: Eitlastækkun, staðbundin nálægt stungustað

Stoðkerfi og bandvefur:

Mjög algengar: Liðverkir; vöðvaverkir

Enginn marktækur munur sást á tíðni einstakra aukaverkana þegar fullorðnir einstaklingar sem áður höfðu verið bólusettir með bóluefni gegn pneumokokkafjölsykrum voru bólusettir með Prevenar 13.

Viðbótarupplýsingar í sérstökum sjúklingahópum

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá fullorðnum með HIV-sýkingu, fyrir utan hita og uppköst sem voru mjög algeng og ógleði algeng.

Hjá fullorðnum sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuúgræðslu hefur komið fram svipuð tíðni aukaverkana, nema í því að hiti og uppköst voru mjög algeng.

Þegar Prevenar 13 var gefið samtímis þriggildu influensubóluefni kom fram aukin tíðni sumra þeirra almennu aukaverkana sem spurt var um, borið saman við þegar influensubóluefnið var gefið eitt sér (höfuðverkur, kuldahrollur, útbrot, minnkuð matarlyst, liðverkir og vöðvaverkir) og þegar Prevenar 13 var gefið eitt sér (höfuðverkur, þreyta, kuldahrollur, minnkuð matarlyst og liðverkir).

*Aukaverkanir samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu Prevenar 13*

Eftirtaldar aukaverkanir eru taldar vera aukaverkanir af Prevenar 13; vegna þess að um tilkynningar eftir markaðssetningu var að ræða var ekki hægt að ákvarða tíðni aukaverkananna og er hún því skráð sem óþekkt.

Blóð og eitlar:

Eitlastækkar (staðbundnar við svæðið sem stungustaðurinn er á)

Ónæmiskerfi:

Bráðaofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð þ.m.t. lost; ofsabjúgur

## Húð og undirhúð:

Regnbogaroði

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Ofsakláði á stungustað; húðbólga á stungustað; kláði á stungustað; andlitsroði

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Greint hefur verið frá ofskömmun Prevenar 13 hjá ungbörnum og börnum, sem er skilgreind sem skammtur sem gefinn er fyrr en mælt er með frá fyrri skammti. Almennu eru aukaverkanir af ofskömmun sambærilegar við þær sem greint hefur verið frá af skömmum sem gefnir eru samkvæmt ráðlagðri bólusetningaráætlun fyrir Prevenar 13 hjá börnum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Bóluefni, pneumokokkabóluefni, ATC flokkur: J07AL02

Prevenar 13 inniheldur þá 7 pneumokokka hjúpsfjölsykruna sem eru í Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F) auk 6 fjölsykruna til viðbótar (1, 3, 5, 6A, 7F og 19A) allir samtengdir CRM<sub>197</sub> flutningspróteini.

### Sjúkdómsbyrði

*Ungbörn og börn á aldrinum 6 vikna til 5 ára*

Áætlað er að Prevenar 13 nái yfir 73-100% (breytilegt eftir löndum) sermisgerða sem valda ífarandi pneumokokkasýkingum (Invasive Pneumococcal Disease (IPD)) hjá börnum yngri en 5 ára, en það er byggt á rannsókn á sermisgerðum í Evrópu sem fram fór áður en Prevenar var markaðssett. Hjá þessum aldurshópi eru 15,6% til 59,7% ífarandi sýkinga af völdum sermisgerða 1, 3, 5, 6A, 7F, og 19A, en það er breytilegt eftir löndum, tímabilinu sem rannsakað var og notkun Prevenar.

Bráð miðeyrnabólga sem er algengur sjúkdómur hjá börnum hefur margar mismunandi orsakir. Bakteríur geta verið valdar að 60-70% klínískra tilfella bráðrar miðeyrnabólgu. *S. pneumoniae* er ein algengasta orsök bráðrar miðeyrnabólgu af völdum baktería, um allan heim.

Áætlað er að Prevenar 13 nái yfir meira en 90% þeirra sermisgerða sem valda ífarandi pneumokokkasýkingum sem eru ónæmar fyrir örverueyðandi lyfjum.

*Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára*

Tíðni sjúkdóma af völdum pneumokokka er lág hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára, en aukin hætta er á sjúkdómstíðni og dánartíðni hjá sjúklingum með aðra undirliggjandi sjúkdóma.

*Fullorðnir ≥ 18 ára og aldraðir*

Lungnabólga er algengasta birtingarmynd pneumokokkasýkingar hjá fullorðnum.

Tilkynnt tíðni lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss (community-acquired pneumonia (CAP)) og ífarandi pneumokokkasýkinga í Evrópu er mismunandi eftir löndum eykst með aldrinum frá 50 ára aldri og er hæst hjá einstaklingum á aldrinum  $\geq 65$  ára. *S. pneumoniae* er algengasta orsök CAP og áætlað er hún beri ábyrgð á u.þ.b. 30% allra CAP-tilvika sem krefjast sjúkrahúsinnlagnar hjá fullorðnum í þróuðum löndum.

Lungnabólga með bakteríublóðsýkingu (u.þ.b. 80% allra ífarandi pneumokokkasýkinga hjá fullorðnum), blóðsýking án staðsetningar (bacteraemia without a focus) og heilahimnubólga eru algengustu ífarandi sýkingarnar af völdum pneumokokka hjá fullorðnum. Eftirlitsgögn sem fengust eftir að byrjað var að bólusetja með Prevenar og áður en byrjað var að bólusetja með Prevenar 13 í bólusetningaráætlun í barnæsku, benda til þess að pneumokokka sermisgerðirnar í Prevenar 13 geti verið valdar að a.m.k. 50-76% (mismunandi eftir löndum) ífarandi pneumokokkasýkinga hjá fullorðnum einstaklingum.

Hættan á lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss og ífarandi pneumokokkasýkingum hjá fullorðnum eykst einnig við langvarandi undirliggjandi sjúkdóma, sérstaklega líffærafræðilegt eða starfrænt miltisleysi, sykursýki, astma, langvinna hjarta-, lungna-, nýrna- eða lifrarsjúkdóma og hættan er mest hjá þeim sem eru með bælt ónæmiskerfi svo sem hjá þeim sem eru með illkynja blóðsjúkdóma eða HIV-sýkingu.

#### Ónæmingargeta Prevenar 13 í klínískum rannsóknum á ungbörnum, börnum og unglíngum

Verkun Prevenar 13 til að mynda vörn gegn ífarandi pneumokokkasýkingum hefur ekki verið rannsökuð. Samkvæmt meðmælum Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) var gert mat á hugsanlegri verkun gegn ífarandi pneumokokkasýkingum hjá ungbörnum og börnum, sem var byggt á samanburði ónæmissvörunar við þeim sjö algengu sermisgerðum sem eru sameiginlegar Prevenar 13 og Prevenar, en sýnt hefur verið fram á verndandi áhrif þeirra (sjá hér fyrir neðan fyrir verkun Prevenar (7-gilt) hjá ungbörnum og börnum). Ónæmissvörun við hinum 6 sermisgerðunum var einnig mæld.

#### Rannsókn á Prevenar 13 sem inniheldur rotvarnarefnið 2-fenoxýetanól (2-PE):

Borin voru saman öryggi og ónæmingargeta Prevenar 13 með rotvarnarefninu 2-PE (í fjölskammtaílati) og Prevenar 13 án viðbættis rotvarnarefnis, sem gefin voru heilbrigðum ungbörnum við 8, 12 og 16 vikna aldur (250 ungbörn í hvorum hópi).

Ónæmissvörun gegn pneumokokkum var borin saman með því að nota skilyrði fyrir jafngildi, þar með talið hundraðshlutfall sjúklinga með sérhæfð IgG mótefni gegn fjölsykrum  $\geq 0,35^\circ\mu\text{g/ml}$  í sermi með samanburði á margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) IgG einum mánuði eftir bólusetningu ungbarnanna. Að auki var borin saman margfeldismeðaltalsþéttni virkra mótefna (OPA) hjá þátttakendum sem fengu Prevenar 13 með eða án 2-PE.

Sýnt var fram á jafngildi hlutfalls þeirra þátttakenda sem náðu IgG þéttni  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  hjá öllum 13 sermisgerðunum (lægri mörk 97,5% öryggisbilsins fyrir mismun á svörun við  $0,35 \mu\text{g/ml}$  á milli hópa var  $> -10\%$ ). Að auki mættu allar 13 sermisgerðir fyrirframskilgreindum skilyrðum fyrir jafngildi margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) IgG (lægri mörk 97,5% öryggisbilsins fyrir hlutfall GMC [GMR] voru hærri en 0,5).

Samsvarandi þessu var margfeldismeðaltalsstyrkur (GMT) virkra mótefna svipaður hjá báðum hópnum, fyrir utan sermisgerð 3 þar sem hann var lægri, og sermisgerð 18C þar sem hann var hærri, í hópnum sem fékk Prevenar 13 með 2-PE.

## Rannsóknir á Prevenar 13 sem inniheldur ekki rotvarnarefnið 2-PE

### Ónæmissvörun við þriggja skammta frumbólusetningu ungbarna

Klínískar rannsóknir hafa verið gerðar í nokkrum Evrópulöndum og í Bandaríkjunum á ýmsum mismunandi bólusetningaráætlanum, þ. á m. tvær slembaðar rannsóknir á jafngildi (non-inferiority) (Þýskaland 2, 3, 4 mánaða frumbólusetning [006] og Bandaríkin sem notuðu 2, 4, 6 mánaða frumbólusetningu [004]). Í þessum tveimur rannsóknum var gerður samanburður á ónæmissvörun gegn pneumokokkum með því að nota röð skilyrða fyrir jafngildi, þ. á m. hundraðshlutfallsjúklinga með sérhæfð IgG mótefni gegn fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  í sermi einum mánuði eftir frumbólusetningu og með samanburði á margfeldismeðaltalsþéttni (ELISA GMC) IgG að auki var mæld mótefnaréttir virkra mótefna (mældri með opson frumuáti, OPA) hjá einstaklingum sem fengu Prevenar 13 og hjá einstaklingum sem fengu Prevenar. Gildin fyrir viðbótarsermisgerðirnar sex voru borin saman við lægstu svörun við algengu sermisgerðunum 7 hjá þeim sem fengu Prevenar.

Samanburður á jafngildi ónæmissvörunar í rannsókn 006, sem byggður var á hlutfalli ungbarna sem náðu að mynda IgG mótefni gegn fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , er sýndur í töflu 1. Sambærilegar niðurstöður náðust úr rannsókn 004. Sýnt var fram á jafngildi Prevenar 13 (lægri mörk 95% af CI mismunur á svörun við  $0,35 \mu\text{g/ml}$  á milli hópa var  $> -10\%$ ) fyrir alla 7 algengustu sermisgerðirnar fyrir utan sermisgerð 6B í rannsókn 006 og sermisgerð 6B og 9V í rannsókn 004, sem var rétt fyrir utan viðmiðunarmörk. Allar algengu sermisgerðirnar náðu áður fyrirfram ákveðnum skilyrðum jafngildis fyrir IgG ELISA, GMCs. Prevenar 13 náði sambærilegu, þó aðeins lægri mótefnamyndun en Prevenar fyrir 7 algengustu sermisgerðirnar. Klínískt vægi þessa er ekki þekkt.

Byggt á hlutfalli ungbarna sem náðu mótefnastyrk  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  og með samanburði á IgG ELISA, GMCs var jafngildi náð fyrir 6 viðbótar sermisgerðirnar í rannsókn 006 og náðist fyrir 5 af þessum 6 sermisgerðum, fyrir utan sermisgerð 3 í rannsókn 004. Fyrir sermisgerð 3 voru hlutföll þeirra sem fengu Prevenar 13 með serum IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  98,2% (rannsókn 006) og 63,5% (rannsókn 004).

Tafla 1: Samanburður á hlutfalli einstaklinga sem náðu þéttni IgG mótefna gegn pneumokokka fjölsykrum $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ eftir 3. skammt frumbólusetningar ungbarna - rannsókn 006			
Sermisgerðir	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-gilt Prevenar % (N=277-279)	Mismunur (95% CI)
<b>7-gilt Prevenar, sermisgerðir</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>Viðbótarsermisgerðir í Prevenar 13</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)

\*Sú sermisgerð í Prevenar með lægsta hlutfall svörunar var 6B í rannsókn 006 (87,1%)

Prevenar 13 kallaði fram virk mótefni gegn öllum 13 sermisgerðum bóluefnisins í rannsóknum 004 og 006. Enginn mismunur á hlutfalli þátttakenda með OPA títra  $\geq 1:8$  var á milli hópa fyrir 7 algengustu sermisgerðirnar. Fyrir hverja af þessum 7 sermisgerðum náðu  $> 96\%$  og  $90\%$  einstaklinga sem fengu Prevenar OPA títer  $\geq 1:8$  einum mánuði eftir frumbólusetningu í rannsókn 006 og 004, í þessari röð.

Fyrir hverja af viðbótarsermisgerðunum 6, náði Prevenar myndun OPA títra  $\geq 1:8$  hjá 91,4% til 100% þeirra sem fengu bólusetningu einum mánuði eftir frumbólusetningu í rannsóknum 004 og 006. Margeldis meðaltalsþéttni virkra mótefna fyrir sermisgerðir 1, 3 og 5 voru lægri en títrar fyrir hvert hinna viðbótarsermisgerðanna. Klínískt gildi þessa er ekki þekkt.

#### *Ónæmissvörun eftir tveggja-skammta frumbólusetningu ungbarna*

Ónæmismyndun hjá ungbörnum eftir tvo skammta hefur verið skráð í fjórum rannsóknum. Hlutfall ungbarna sem náðu þéttni and-hjúp fjölsýkrunga IgG gegn pneumokokkum sem var  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  einum mánuði eftir síðari skammtinn var á bilinu 79,6% til 98,5% fyrir 11 af sermisgerðunum 13. Hlutfall ungbarna sem náðu þessu mótefnaþéttnimarki fyrir sermisgerð 6B (27,9% til 57,3%) og 23F (55,8% til 68,1%) var minna í öllum rannsóknum þar sem notuð var 2, 4 mánaða áætlun, í samanburði við 58,4% fyrir sermisgerð 6B og 68,6% fyrir 23F í rannsókn þar sem notuð var 3, 5 mánaða áætlun. Eftir örvunarskammtinn varð ónæmissvörun við öllum sermisgerðunum, þ.m.t. 6B og 23F sem samsvaraði fullnægjandi frumbólusetningu með tveggja-skammta frumbólusetningaráætlun. Í rannsókn sem gerð var í Bretlandi var ónæmissvörun sem leiddi til myndunar virkra mótefna sambærileg milli Prevenar og Prevenar 13 arms rannsóknarinnar fyrir allar sermisgerðir, þ.m.t. 6B og 23F eftir frumbólusetningu við tveggja og fjögurra mánaða aldur og eftir örvunarskammtinn við 12 mánaða aldur. Hjá þeim sem fengu Prevenar 13, var hlutfall þeirra sem svöruðu með OPA títra  $\geq 1:8$  að minnsta kosti 87% í kjölfar frumbólusetningar ungbarna og að minnsta kosti 93% eftir endurbólusetningu. Margfeldis meðaltalsþéttni OPA fyrir sermisgerðir 1, 3 og 5 voru lægri en títrar fyrir hverja af hinum viðbótarsermisgerðunum, klínískt gildi þessa er ekki þekkt.

#### Svörun við örvunarskammti eftir tveggja-skammta og þriggja-skammta frumbólusetningu ungbarna

Í kjölfar örvunarskammts hækkaði mótefnaþéttni gegn öllum 13 sermisgerðunum. Þéttni mótefna gegn 12 sermisgerðanna var hærri eftir örvunarskammt en eftir frumbólusetninguna, sem samræmist viðunandi frumbólusetningu (innleiðingu ónæmisminnis). Þessar niðurstöður samrýmast fullnægjandi frumbólusetningu með tveggja-skammta frumbólusetningaráætlun. Ónæmissvar við sermisgerð 3 eftir örvunarskammt var svipuð og eftir frumbólusetningu. Klínískt mikilvægi þessarar athugunar varðandi innleiðingu ónæmisminnis fyrir sermisgerð 3 er ekki vitað.

Mótefnasvörun við örvunarskömmtum eftir tveggja-skammta og þriggja-skammta frumbólusetningu var sambærileg fyrir allar 13 sermisgerðirnar í bóluefninu.

Hjá börnum á aldrinum 7 mánaða til 5 ára leiða flýtiáætlanir (catch-up) sem henta hverjum aldurshópi (eins og lýst er í kafla 4.2) til and-hjúp fjölsýkrunga IgG mótefnasvörunar við öllum sermisgerðunum 13, sem er að minnsta kosti sambærileg við þá svörun sem á sér stað eftir frumbólusetningu hjá ungbörnum.

Mat var lagt á viðvarandi mótefni og ónæmisminni í rannsókn á heilbrigðum börnum sem fengu stakan skammt af Prevenar 13 a.m.k. 2 árum eftir fyrri bólusetningu með annaðhvort 4 skömmtum af Prevenar, 3 skammta bólusetningaráætlun með Prevenar fyrir ungbörn sem fylgt var eftir með Prevenar 13 við 12 mánaða aldur eða 4 skömmtum af Prevenar 13.

Óháð fyrri bólusetningarsögu með Prevenar eða Prevenar 13 olli stakur skammtur af Prevenar 13, gefinn börnum u.þ.b. 3,4 ára að aldri, öflugu mótefnasvari gegn bæði þeim 7 sermisgerðum sem er að finna í báðum bóluefnunum og þeim 6 sermisgerðum sem eru til viðbótar í Prevenar 13.

Síðan 7-gilt Prevenar kom á markað árið 2000 hefur eftirlit með pneumokokkasýkingum ekki bent til þess að ónæmi sem myndast hjá ungbörnum af völdum Prevenar minnki með tímanum.

#### Fyrirburar

Öryggi og ónæmingargeta Prevenar 13 sem gefið var við 2, 3, 4 og 12 mánaða aldur var metið hjá u.þ.b. 100 fyrirburum (meðaltal áætlaðrar meðgöngulengdar [EGA] var 31 vika eða á bilinu



26-36 vikur) og borið saman við u.þ.b. 100 fullbura (meðaltal áætlaðrar meðgöngulengdar var 39 vikur eða á bilinu 37-42 vikur).

Ónæmissvörun hjá fyrirburum og fullburum var borin saman með því að nota hlutfall þeirra einstaklinga sem náðu þéttni IgG bindandi mótefna gegn pneumokokka fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mánuði eftir frumbólusetninguna fyrir ungbörn, aðferðinni sem notuð var til að bera saman ónæmingargetu Prevenar 13 og Prevenar samkvæmt viðmiðunarreglum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar.

Meira en 85% náðu þéttni IgG bindandi mótefna gegn pneumokokka fjölsykrum  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mánuði eftir frumbólusetninguna fyrir ungbörn, nema fyrir sermisgerðir 5 (71,7%), 6A (82,7%) og 6B (72,7%) í fyrirburahópnum. Fyrir þessar 3 sermisgerðir var hlutfall fyrirbura sem sýndu svörun marktækt lægri en fullbura. U.þ.b. einum mánuði eftir smábarnaskammtinn þar sem hlutfall einstaklinga í hvorum hóp sem náðu þessu sama mótefnaþéttnimarki var  $> 97\%$ , nema fyrir sermisgerð 3 (71% hjá fyrirburum og 79% hjá fullburum). Ekki er vitað hvort ónæmisminni fyrir öllum sermisgerðum var hjá öllum fyrirburum. Almenn var margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) sértækra IgG sermisgerða lægri hjá fyrirburum heldur en fullburum.

Eftir bólusetningu samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir ungbörn var margfeldismeðaltal OPA gilda (OPA geometric mean titers, OPA GMT) hjá fyrirburum svipað og hjá ungbörnum fæddum eftir eðlilega meðgöngulengd, nema fyrir sermisgerð 5, þar sem gildi var lægra hjá fyrirburum. Í samanburði við margfeldismeðaltal OPA gilda eftir bólusetningaráætlun fyrir ungbörn voru gildi eftir bólusetningu samkvæmt bólusetningaráætlun fyrir eldri börn svipuð eða lægri fyrir 4 sermisgerðir (4, 14, 18C og 19F) og tölfræðilega marktækt hærri fyrir 6 af 13 sermisgerðum (1, 3, 5, 7F, 9V og 19A) hjá fyrirburum, en 10 af 13 sermisgerðum (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A og 23F) hjá ungbörnum fæddum eftir eðlilega meðgöngulengd.

#### Börn (12-59 mánaða) sem lokið hafa bólusetningu með Prevenar (7-gildu)

Eftir gjöf staks skammts af Prevenar 13 hjá börnum (12-59 mánaða) sem talin voru hafa lokið bólusetningu með Prevenar (7-gildu) (annaðhvort 2 eða 3 skammta frumbólusetning ásamt örvunarskammti) var hlutfall þeirra sem náðu sermisþéttni IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  og OPA títra  $\geq 1:8$  a.m.k. 90%. 3 sermisgerðir (1, 5 og 6A) af þeim 6 sermisgerðum sem eru til viðbótar í Prevenar 13 sýndu hins vegar lægri margfeldismeðaltalsþéttni (GMC) IgG og margfeldismeðaltal (GMT) OPA gilda en hjá börnum sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri bólusetningu með Prevenar 13. Klínískt mikilvægi lægri gilda GMC og GMT er enn óþekkt.

#### Óbólusett börn (12-23 mánaða)

Rannsóknir á notkun Prevenar (7-gilds) hjá óbólusettum börnum (12-23 mánaða) sýndu að 2 skammtar voru nóg til að ná sermisþéttni IgG gegn 6B og 23F sem var svipuð og myndaðist eftir þriggja skammta bólusetningu hjá ungbörnum.

#### Börn og unglingar á aldrinum 5 til 17 ára

Í opinni rannsókn á 592 heilbrigðum börnum og unglingum, þ.m.t. einstaklingar með astma (17,4%), sem gætu verið móttækilegir fyrir pneumókokkasýkingum, olli Prevenar 13 ónæmissvörun gegn öllum 13 sermisgerðunum. Börnum á aldrinum 5 til 10 ára, sem áður höfðu fengið a.m.k. einn skammt af Prevenar, og börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára, sem ekki höfðu áður fengið bóluefni gegn pneumókokkum, var gefinn stakur skammtur af Prevenar 13.

Bæði hjá börnum á aldrinum 5 til 10 ára og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára var ónæmissvörun gegn Prevenar 13 ekki síðri en gegn Prevenar fyrir þær 7 sermisgerðir sem eru sameiginlegar báðum bóluefnunum, og fyrir þær 6 sermisgerðir sem eru til viðbótar í Prevenar 13 var svörunin ekki síðri en eftir fjórða skammt hjá ungbörnum sem voru bólusett á 2, 4, 6 og 12-15 mánaða aldri, mæld sem IgG í sermi.

Hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára var margfeldismeðaltal OPA gilda (OPA geometric mean titers, OPA GMT) 1 mánuði eftir bólusetningu ekki síðri en OPA GMT gildi hjá börnum á aldrinum 5 til 10 ára fyrir 12 af sermisgerðunum 13 (allar nema sermisgerð 3).

### Ónæmissvörun eftir gjöf undir húð

Gjöf Prevenar 13 undir húð var metin í rannsókn án samanburðar á 185 hraustum japönskum ungbörnum og börnum, sem fengu 4 skammta, við 2, 4, 6 og 12-15 mánaða aldur. Rannsóknin sýndi að öryggi og ónæmismyndun reyndust almennt sambærileg við það sem sést hefur í rannsóknum þar sem bóluefnið er gefið í vöðva.

### Verkun Prevenar 13

#### *Ífarandi pneumokokkasýking*

Gögn sem birt voru af Lýðheilsustöð Englands (Public Health England) sýndu að fjórum árum eftir að byrjað var að bólusetja með Prevenar sem tveggja skammta frumbólusetningu fyrir ungbörn með örvunarskammti á öðru aldursári og með 94% bóluefnisupptöku, var 98% (95% CI 95; 99) fækkun sjúkdómstilvika af völdum 7 sermisgerða bóluefnisins í Englandi og Wales. Í kjölfarið, fjórum árum eftir að skipt var yfir í Prevenar 13, kom fram frekari lækkun á tíðni ífarandi pneumokokkasýkinga vegna sermisgerðanna 7 í Prevenar sem var allt frá 76% hjá börnum yngri en 2 ára til 91% hjá börnum 5-14 ára. Sértek fækkun eftir sermisgerð fyrir viðbótarsermisgerðirnar 5 í Prevenar 13 (engin tilvik ífarandi pneumokokkasýkinga af völdum sermisgerðar 5 komu fram) eftir aldurshópum er sýnd í töflu 2 og var allt frá 68% (sermisgerð 3) til 100% (sermisgerð 6A) hjá börnum yngri en 5 ára. Marktek lækkun á tíðni kom einnig fram hjá eldri aldurshópum sem ekki höfðu verið bólusettir með Prevenar 13 (óbein áhrif).

<b>Tafla 2: Sermisgerð tiltekens fjölda tilvika og lækkun á tíðni ífarandi pneumokokkasýkinga eftir aldri á árunum 2013/14 samanborið við 2008/09-2009/10 (2008/10) í Englandi og Wales</b>									
	<b>&lt; 5 ára</b>			<b>5 til 64 ára</b>			<b>≥ 65 ára</b>		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% lækkun á tíðni (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% lækkun á tíðni (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% lækkun á tíðni (95% CI*)
<b>Viðbótarsermisgerðir í Prevenar 13</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%)**
<p>§ Leiðrétt fyrir hlutfall sýna sem voru sermigerðarprófuð, sýna þar sem aldur vantaði, nefnara samanborið við árin 2009/10 og þróun allra ífarandi pneumokokkasýkinga fram að árunum 2009/10 (eftir það var engin leiðrétting gerð).</p> <p>* 95% CI þanið (inflated) frá Poisson-bili sem byggist á ofdreifninni 2,1 sem sést á líkani yfir allar ífarandi pneumokokkasýkingar á árunum 2000-06 fyrir gjöf Prevenar.</p> <p>** <math>p &lt; 0,005</math> til að ná yfir 6A þar sem <math>p=0,002</math></p>									

### *Miðeyrnabólga (Otitis media)*

Í rannsókn sem birt var í Ísrael þar sem áhrif Prevenar 13 á miðeyrnabólgu eftir tveggja skammta frumbólusetningu auk örvunarskammts á öðru aldursári voru skráð í virkt þýðiseftirlitskerfi, þar sem miðeyrnabólga var tekinn til ræktunar með ástungu á hljóðhimnu (tympanocentesis) hjá ísraelskum börnum yngri en 2 ára með eyrnabólgu.

Eftir markaðssetningu Prevenar og síðar Prevenar 13 kom fram lækkun á tíðni miðeyrnabólgu fyrir Prevenar sermisgerðirnar auk sermisgerðar 6A úr 2,1 í 0,1 tilfelli á hver 1000 börn (95%) og lækkun á tíðni úr 0,9 í 0,1 tilfelli á hver 1000 börn (89%) fyrir viðbótarsermisgerðirnar 1, 3, 5, 7F og 19A fyrir Prevenar 13. Árleg tíðni miðeyrnabólgu óháð orsök lækkaði úr 9,6 tilfellum í 2,1 tilfelli á hver 1000 börn (78%) milli júlí 2004 (áður en Prevenar var sett á markað) og júní 2013 (eftir að Prevenar 13 var markaðssett).

### *Lungnabólga*

Í fjölsetra áhorfsrannsókn í Frakklandi þar sem gerður var samanburður á tímabilunum fyrir og eftir að skipt var frá Prevenar yfir í Prevenar 13, kom fram 16% (2060 í 1725 tilvik) fækkun á tilvikum lungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss á bráðadeildum hjá börnum 1 mánaða til 15 ára. Fækkunin var 53% (167 í 79 tilvik) ( $p < 0,001$ ) fyrir lungnabólgu af fleiðruvökvagerð (pleural effusion) sem smitast hefur utan sjúkrahúss og 63% (64 í 24 tilvik) ( $p < 0,001$ ) fyrir örverufræðilega staðfest tilvik pneumókokkalungnabólgu sem smitast hefur utan sjúkrahúss. Á öðru ári eftir markaðssetningu Prevenar 13 dró úr heildarfjölda lungnabólgutílvika sem smitast hefur utan sjúkrahúss af völdum viðbótarsermisgerðanna 6 í Prevenar 13 um 74% (27 til 7 stofnar).

Fækkun á tilvikum lungnabólgu sem smitast hefur óháð orsök var mest áberandi hjá yngri bólusetta aldurshópnum þar sem lækkun var 31,8% (757 í 516 tilvik) og 16,6% (833 í 695 tilvik) í aldurshópnum  $< 2$  ára og 2 til 5 ára, í sömu röð. Tíðni tilvika hjá eldri, aðallega óbólusettum börnum ( $> 5$  ára) breyttist ekki á meðan rannsókninni stóð.

Í yfirstandandi eftirlitskerfi (2004 til 2013) þar sem skráð eru áhrif Prevenar og síðar Prevenar 13 á tilvik lungnabólgu sem smitast utan sjúkrahúss hjá börnum yngri en 5 ára í Suður-Ísrael með því að nota tveggja skammta frumbólusetningu með örvunarskammti á öðru aldursári, kom fram 68% (95% CI 73; 61) fækkun tilvika lungnabólgu af lungnablöðruggerð (alveolar) sem smitast hefur utan sjúkrahúss í heimsóknum á göngudeild og 32% (95% CI 39; 22) í sjúkrahússinnlögnum eftir að byrjað var að bólusetja með Prevenar 13 í samanburði við tímabilið áður en byrjað var að bólusetja með Prevenar.

### Áhrif á nefkokssmit

Í eftirlitsrannsókn sem gerð var í Frakklandi á börnum sem greindust með bráða miðeyrnabólgu var lagt mat á breytingar á nefkokssmiti (nasopharyngeal carriage) sermisgerða af pneumókokkum eftir notkun Prevenar (7-gilt) og síðar Prevenar 13. Prevenar 13 dró marktækt úr samanlögðu nefkokssmiti af völdum þeirra 6 sermisgerða sem eru í því umfram Prevenar (auk sermisgerðar 6C) og af völdum sermisgerðanna 6C, 7F og 19A hverrar fyrir sig, borið saman við Prevenar. Einng sást minna smit af völdum sermisgerðar 3 (2,5% borið saman við 1,1%;  $p=0,1$ ). Ekkert smit sást af völdum sermisgerðanna 1 og 5.

Áhrif bólusetningar með samsettu bóluefni gegn pneumókókkum á nefkókssmit voru rannsökuð í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn þar sem ungbörn í Ísrael fengu annaðhvort Prevenar 13 eða Prevenar (7-gilt) á 2, 4, 6 og 12 mánaða aldri. Prevenar 13 dró marktækt úr samanlögðu nýgreindu nefkókssmiti af völdum þeirra 6 sermisgerða sem eru í því umfram Prevenar (auk sermisgerðar 6C) og af völdum sermisgerðanna 1, 6A, 6C, 7F og 19A hveirrar fyrir sig, borið saman við Prevenar. Engin minnkun sást á sermisgerð 3 og fyrir sermisgerð 5 var sýking of fátíð til að unnt væri að meta áhrif. Fyrir 6 þeirra 7 sameiginlegu sermisgerða sem eftir voru sást svipuð tíðni nefkókssmits í báðum hópunum sem fengu hvor sitt bóluefni; marktæk minnkun sást á smiti af völdum sermisgerðar 19F.

Í þessari rannsókn voru færðar sönnur á fækkun *S. pneumoniae* sermisgerða 19A, 19F og 6A sem eru ónæmar fyrir fjölda sýklalyfja. Fækkunin var á bilinu 34% til 62%, mismunandi eftir sermisgerðum og sýklalyfjum.

### Prevenar (7-gilt bóluefni) virk vörn hjá ungbörnum og börnum

Verkun 7-gilds Prevenar var metin í tveimur lykilrannsóknnum – NKCP-rannsókninni (Northern California Kaiser Permanente trial) og FinOM-rannsókninni (Finnish Otitis Media trial). Báðar rannsóknirnar voru slembaðar, tvíblindar samanburðarrannsóknir með virku bóluefni þar sem ungbörnum var slembiraðað til að fá annaðhvort Prevenar eða samanburðarbóluefni (NCKP, CRM-tengt meningokokkabóluefni af sermisgerð C [MnCC]; FinOM, lifrabólgu B bóluefni) í fjögurra-skammta bólusetningaráætlun við 2, 4, 6 og 12-15 mánaða aldur. Niðurstöðurnar um verkun bóluefnanna í þessum rannsóknnum (á ífarandi pneumokokkasýkingum, lungnabólgu og bráðri miðeyrnabólgu) eru settar fram hér á eftir (tafla 3).

<b>Tafla 3: Samantekt á verkun 7-gilds Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Próf</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Bóluefnis-sermisgerð ífarandi pneumokokkasýkinga <sup>3</sup>	30.258	97%	85; 100
NCKP: Klínísk lungnabólga með óeðlilega röntgenmynd af lungum	23.746	35%	4; 56
NCKP: Bráð miðeyrnabólga <sup>4</sup>	23.746		
Heildarfjöldi tilvika		7%	4; 10
Endurtekin bráð miðeyrnabólga (3 tilvik á 6 mánuðum, eða 4 tilvik innan 1 árs)		9%	3; 15
Endurtekin bráð miðeyrnabólga (5 tilvik á 6 mánuðum, eða 6 tilvik innan 1 árs)		23%	7; 36
Rör sett í eyru		20%	2; 35
FinOM: AOM	1.662		
Heildarfjöldi tilvika		6%	-4; 16
Öll tilfelli bráðrar miðeyrnabólgu af völdum penumokkka		34%	21; 45
Bráð miðeyrnabólga af völdum sermisgerðar bóluefnisins		57%	44; 67
<sup>1</sup> Samkvæmt rannsóknaráætlun			
<sup>2</sup> Verkun bóluefnis			
<sup>3</sup> Október 1995 til 20. apríl 1999			
<sup>4</sup> Október 1995 til 30. apríl 1998			

### Verkun Prevenar (7-gilds)

Verkun 7-gilds Prevenar (bæði bein og óbein verkun) gegn pneumokokkasýkingum hefur verið metin bæði eftir þriggja-skammta og tveggja-skammta frumbólusetningar ungbarna, í báðum tilvikum ásamt örvunarskammti (tafla 4). Í kjölfar útbreiddar notkunar Prevenar, hefur tíðni ífarandi pneumokokkasýkinga lækkað talsvert jafnt og þétt.

Samkvæmt skimun í Bretlandi var virkni gegn ákveðnum sermisgerðum, eftir 2 skammta hjá börnum yngri en 1 árs, talin vera 66% (-29; 91%) fyrir sermisgerð 6B og 100% (25; 100%) fyrir sermisgerð 23F.

Tafla 4. Samantekt á verkun 7-gilds Prevenar gegn ífarandi pneumokokkasýkingum			
Land Ár innleiðingar	Ráðlögð bólusetningaráætlun	Fækkun sýkinga, %	95% CI
Bretland (England og Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, og 13 mánaða	Sermisgerðir í bóluefni: Tveir skammtar fyrir 1 árs aldur: 85%	49; 95%
Bandaríkin (2000)	2, 4, 6 og 12-15 mánaða		
Börn < 5 <sup>2</sup>		Sermisgerðir í bóluefni: 98% Allar sermisgerðir: 77%	97; 99% 73; 79%
Einstaklingar ≥ 65 <sup>3</sup>		Sermisgerðir í bóluefni: 76% Allar sermisgerðir: 38%	Á ekki við Á ekki við
Kanada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, og 12 mánaða	Allar sermisgerðir: 73%	Á ekki við
		Sermisgerðir í bóluefni: 99% eftir 2-skammta ungbarnabólusetningu	92; 100%
		100% eftir að allri bólusetningaráætluninni er lokið	82; 100%
<sup>1</sup> Börn < 2 ára, Útreiknuð virkni bóluefnisins frá og með júní 2008 (Broome aðferð) <sup>2</sup> 2005 gögn <sup>3</sup> 2004 gögn <sup>4</sup> Börn < 5 ára, janúar 2005 til desember 2007. Heildarvirkni fyrir venjubundna 2+1 bólusetningaráætlun liggur ekki fyrir eins og er.			

#### Bráð miðeyrnabólga

Einnig hefur verið fylgst með verkun Prevenar í 3+1 áætlun gegn bráðri eyrnabólgu og lungnabólgu eftir innleiðingu bólusetningaráætlunarinnar á landsvísi. Í afturvirku mati á upplýsingum úr stórum tryggingagagnabanka í Bandaríkjunum höfðu læknisheimsóknir vegna bráðrar eyrnabólgu minnkað um 42,7% og lyfjaávisanir vegna bráðrar eyrnabólgu um 41,9% hjá börnum yngri en 2 ára, samanborið við tölur fyrir markaðssetningu bóluefnisins (2004 samanborið við 1997-99). Í sams konar greiningu kom fram að sjúkrahúsinnlögnum og komum á göngudeild vegna lungnabólgu, af hvaða orsökum sem er, hafði fækkað um 52,4% og 41,1%, í hvoru tilvikum fyrir sig. Í þeim tilvikum sem greind voru sem lungnabólga af völdum pneumokokka hafði sjúkrahúsinnlögnum fækkað um 57,6% og komum á göngudeild um 46,9% hjá börnum yngri en 2 ára, samanborið við tölur fyrir markaðssetningu bóluefnisins (2004 samanborið við 1997-99). Þótt ekki sé hægt að álykta um orsakasambandi út frá slíkri greiningu á upplýsingum, benda þessar niðurstöður til þess að Prevenar gegni mikilvægu hlutverki í að draga úr álagi vegna sýkinga í slímhúðum (bráðrar miðeyrnabólgu og lungnabólgu) hjá markhópnum.

#### Rannsókn á verkun hjá fullorðnum 65 ára og eldri

Verkun gegn lungnabólgu af völdum pneumokokka af bóluefnisgerð (VT) sem smitast hefur utan sjúkrahúss (CAP) og ífarandi pneumokokkasýkingum (IPD) var metin í stórri, slembiráðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults-CAPiTA) í Hollandi. 84.496 einstaklingar, 65 ára og eldri, fengu eina bólusetningu með annaðhvort Prevenar 13 eða lyfleysu í 1:1 slembiröðun.

Sjálfbóðaliðar ≥ 65 ára sem tóku þátt í CAPiTA-rannsókninni gætu verið frábrugðnir þeim sem leita bólusetningar hvað varðar lýðfræði og einkenni.

Fyrsta tilvik lungnabólgu sem krafðist sjúkrahúsinnlagnar og var staðfest með röntgenmynd af lungum greindist hjá u.þ.b. 2% þýðisins (n=1.814 einstaklingar), þar af voru 329 tilvik staðfest sem pneumokokka CAP og 182 tilvik voru pneumokokka CAP af bóluefnisgerð hjá þýðinu samkvæmt rannsóknaráætlun og þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (modified intent to treat (mITT)).

Sýnt var fram á verkun fyrir aðal- og aukaendapunkta hjá þýðinu samkvæmt rannsóknaráætlun (sjá töflu 5).

Tafla 5: Verkun bóluefnis (VE) fyrir aðal- og aukaendapunkta í CAPiTA rannsókninni (þýði samkvæmt rannsóknaráætlun)					
Endapunktur verkunar	Tilvik			VE (%) (95,2% CI)	p-gildi
	Samtals	Prevenar 13 hópur	Lyfleysuhópur		
<i>Aðalendapunktur</i>					
<b>Fyrsta tilvik af staðfestri pneumokokka CAP af bóluefnisgerð</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Aukaendapunktur</i>					
<b>Fyrsta tilvik af staðfestri NB/NI<sup>1</sup> pneumokokka CAP af bóluefnisgerð</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Fyrsta tilvik af IPD<sup>2</sup> af bóluefnisgerð</b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> NB/NI – án bakteríublóðsýkingar/ekki ífarandi <sup>2</sup> IPD – ífarandi pneumokokkasýking					

Varanleiki verndandi áhrifa gegn fyrsta tilviki pneumokokka CAP af bóluefnisgerð, NB/NI pneumokokka CAP af bóluefnisgerð og ífarandi pneumokokkasýkingu af bóluefnisgerð náðu yfir tímabil 4 ára rannsóknarinnar.

Rannsóknin var ekki hönnuð til að sýna fram á verkun í undirhópum og fjöldi sjúklinga  $\geq 85$  ára var ekki nægilegur til að sýna fram á verkun í þeim aldurshóp.

Notuð var *post-hoc* greining til að meta eftirfarandi áhrif á lýðheilsu við klínískri CAP (eins og skilgreint í CAPiTA rannsókninni og byggt á klínískum niðurstöðum óháð íferð samkvæmt myndgreiningu eða staðfestingu á orsök): verkun bóluefnis (VE), tíðnilækkun (IRR) og fjöldi sem þarf að bólusetja (NNV) (sjá töflu 6).

IRR, sem einnig er vísað til sem sjúkdómstilvik sem hægt er að koma í veg fyrir með bólusetningu, er fjöldi sjúkdómstilvika sem hægt er að koma í veg fyrir með bólusetningu á hver 100.000 manna skoðunar.

Í töflu 6 er NNV mælieining sem merkir fjölda einstaklinga sem þarf að bólusetja til að koma í veg fyrir eitt klínískt tilvik af CAP.

Tafla 6: Verkun bóluefnis (VE) gegn klínísku CAP*							
	Tilvik		Verkun bóluefnis <sup>1</sup> % (95% CI) (einhliða p-gildi)	Tíðni á hver 100.000 manna skoðunar		Tíðnilækkun <sup>2</sup> (95% CI)	Fjöldi sem þarf að bólusetja <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Lyfleysa		Prevenar 13	Lyfleysa		
Greining á öllum tilvikum	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Greining á fyrsta tilviki	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Sjúklingar með a.m.k. tvennt af eftirfarandi: hósti; graftarhráki, hiti  $> 38^{\circ}\text{C}$  eða  $< 36,1^{\circ}\text{C}$ ; lungnabólga (greind við hlustun); hvítfrumna fjölgun; C-viðbragðspróteingildi  $> 3$  sinnum eðlileg efri mörk; blóðsúrefnisskortur með hlutaprýsting súrefnis  $< 60$  mm Hg við öndun andrúmslofts.

<sup>1</sup> Notað var Poisson aðhvarfslíkan með slembihrifum til að reikna verkun bóluefnis.

<sup>2</sup> Á hver 100.000 mannaár skoðunar. IRR er reiknað sem tíðni hjá lyfleysuhópnum að frádreginni tíðni hjá bóluefnishópnum og var stærðfræðilega jafngilt  $VE \times$  tíðni hjá lyfleysuhópnum.

<sup>3</sup> Byggt á 5-ára endingu varnar. NNV er ekki tíðni heldur gefur það til kynna fjölda tilvika sem var komið í veg fyrir miðað við tiltekinn fjölda bólusettra einstaklinga. NNV tekur einnig til tímalengdar rannsóknarinnar eða endingar varnar og er reiknað sem 1 deilt með margfeldi IRR og endingar varnar (eða tímalengdar rannsóknar)  $(=1/(IRR \times \text{tímalengd}))$ .

### Rannsóknir á ónæmingargetu hjá fullorðnum $\geq$ 18 ára og öldruðum

Ekki hefur verið skilgreint hvaða þéttni IgG mótefna gegn fjölsykrum pneumokokka, sértækra fyrir tiltekna sermisgerðir, þarf til að veita vörn. Í öllum klínískum lykilrannsóknum var próf sem byggði á opsonín-miðluðu agnaáti (opsonophagocytosis assay, OPA), sértækt fyrir hverja sermisgerð, notað sem vísir til að meta hugsanlega virkni gegn ífarandi sýkingum og lungnabólgu af völdum pneumokokka. Reiknað var margfeldismeðaltal OPA gilda (OPA geometric mean titers, OPA GMT), sem mæld voru 1 mánuði eftir hverja bólusetningu. OPA gildi eru sýnd sem þynningarstuðull mestu þynningar sem skerðir lifun pneumokokka um a.m.k. 50%.

Lykilrannsóknir á Prevenar 13 voru hannaðar til að sýna fram á að virk OPA mótefnasvörun fyrir 13 sermisgerðir bóluefnisins væri ekki verri og í sumum tilfellum betri en fyrir þær 12 sermisgerðir sem einnig er að finna í skráðu 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] einum mánuði eftir bólusetningu. Mótefnasvörun fyrir sermisgerð 6A, sem eingöngu er að finna í Prevenar 13, var metin með því að sýna fram á 4-falda hækkun sértækra OPA gilda frá því sem var fyrir bólusetningu.

Fimm klínískar rannsóknir voru gerðar í Evrópu og Bandaríkjunum til að leggja mat á ónæmingargetu Prevenar 13 hjá mismunandi aldurshópum á bilinu 18-95 ára. Úr þessum klínísku rannsóknum á Prevenar 13 hafa fengist gögn um ónæmingargetu hjá fullorðnum 18 ára og eldri, þ.m.t. fullorðnir 65 ára og eldri sem áður höfðu verið bólusettir með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsóknunum. Þátttakendur í hverri rannsókn voru bæði heilbrigðir einstaklingar, einstaklingar með starfandi ónæmiskerfi og stöðuga undirliggjandi kvilla sem vitað er að auka líkur á sýkingum af völdum pneumokokka (þ.e. langvinnnum hjarta- og æðasjúkdómum, langvinnnum lungnasjúkdómum, þ.m.t. astma, nýrnakvillum, sykursýki og langvinnnum lifrarkvillum, þ.m.t. af völdum áfengisneyslu) og einstaklingar með áhættuþætti svo sem reykingar og misnotkun áfengis.

Sýnt hefur verið fram á ónæmingargetu og öryggi Prevenar 13 hjá fullorðnum 18 ára og eldri, þ.m.t. hjá þeim sem áður höfðu verið bólusettir með bóluefni gegn fjölsykrum pneumokokka.

*Fullorðnir sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokka fjölsykrubóluefni*

Í beinni samanburðarrannsókn á fullorðnum á aldrinum 60-64 ára fengu þátttakendur stakan skammt af annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Í sömu rannsókn fékk annar hópur fullorðinna einstaklinga á aldrinum 50-59 ára og enn annar hópur á aldrinum 18-49 ára fékk stakan skammt af Prevenar 13.

Í töflu 7 eru borin saman OPA GMT gildi 1 mánuði eftir bólusetningu hjá einstaklingum á aldrinum 60-64 ára sem fengu stakan skammt af annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni og einstaklingum á aldrinum 50-59 ára sem fengu stakan skammt af Prevenar 13.

Tafla 7: OPA GMT gildi hjá einstaklingum á aldrinum 60-64 ára sem fengu Prevenar 13 eða 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni (PPSV23) og einstaklingum á aldrinum 50-59 ára sem fengu Prevenar 13 <sup>a,b,c</sup>							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13 50-59 ára borið saman við 60-64 ára		Prevenar 13 borið saman við PPSV23, 60-64 ára	
	50-59 ára N=350-384	60-64 ára N=359-404	60-64 ára N=367-402	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
<b>Sermisgerð</b>	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <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> Jafngildi (non-inferiority) var skilgreint sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 0,5.

<sup>b</sup> Tölfræðilega marktækt meiri svörun var skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 1.

<sup>c</sup> Fyrir sermisgerð 6A<sup>†</sup>, sem eingöngu er að finna í Prevenar 13, var tölfræðilega marktækt meiri svörun skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 2.

Hjá fullorðnum á aldrinum 60-64 ára voru OPA GMT gildi fyrir Prevenar 13 ekki verri en OPA GMT gildi fyrir 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni fyrir þær tólf sermisgerðir sem er að finna í báðum bóluefnunum. Fyrir 9 sermisgerðir voru OPA gildi tölfræðilega marktækt hærri hjá þeim sem fengu Prevenar 13.

Hjá fullorðnum á aldrinum 50-59 ára voru OPA GMT gildi fyrir allar 13 sermisgerðir í Prevenar 13 ekki verri en hjá fullorðnum á aldrinum 60-64 ára. Fyrir 9 sermisgerðir var ónæmissvörun aldurstengd þannig að einstaklingar á aldrinum 50-59 ára sýndu tölfræðilega marktækt meiri svörun en einstaklingar á aldrinum 60-64 ára.

Hjá öllum fullorðnum  $\geq 50$  ára sem fengu stakan skammt af Prevenar 13 voru OPA gildi fyrir sermisgerð 6A marktækt hærri en fyrir einstaklinga  $\geq 60$  ára sem fengu stakan skammt af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13 höfðu OPA gildi lækkað frá því sem þau voru einum mánuði eftir bólusetningu, en OPA gildi fyrir allar sermisgerðir voru þó enn hærri en þau voru fyrir bólusetningu:

	OPA GMT gildi við upphaf rannsóknar	OPA GMT gildi einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13
Fullorðnir einstaklingar á aldrinum 50-59 ára sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni	5 til 45	20 til 1234
Fullorðnir einstaklingar á aldrinum 60-64 ára sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni	5 til 37	19 til 733



Tafla 8 sýnir OPA GMT 1 mánuði eftir stakan skammt af Prevenar 13 hjá 18-49 ára samanborið við 60-64 ára.

<b>Tafla 8: OPA GMT gildi hjá fullorðnum einstaklingum á aldrinum 18-49 ára og 60-64 ára sem fengu Prevenar 13<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18-49 ára N=836-866</b>	<b>60-64 ára N=359-404</b>	<b>18-49 ára samanborið við 60-64 ára</b>	
<b>Sermisgerð</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 <sup>†</sup>	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> Jafngildi (non-inferiority) var skilgreint sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 0,5.  
<sup>b</sup> Tölfræðilega marktækt meiri svörun var skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 1.  
<sup>c</sup> Öryggismörk (CI) fyrir hlutfallið eru öfugar umbreytingar á öryggisbili byggðu á Student t dreifingunni fyrir meðaltalsmun á logra mælinganna.

Hjá fullorðnum á aldrinum 18-49 ára voru OPA GMT gildi fyrir allar 13 sermisgerðirnar í Prevenar 13 jafngild Prevenar 13 svöruninni hjá fullorðnum á aldrinum 60-64 ára.

Einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13 höfðu OPA títrar lækkað frá því sem þeir voru einum mánuði eftir bólusetningu, en OPA títrar fyrir allar sermisgerðir voru þó enn hærri en þeir voru í upphafi.

	OPA GMT gildi við upphaf rannsóknar	OPA GMT gildi einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13
Fullorðnir einstaklingar 18-49 ára sem ekki höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni	5 til 186	23 til 2948

*Fullorðnir einstaklingar sem bólusettir höfðu verið áður með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni*  
 Ónæmissvörun við Prevenar 13 og 23-gilds pneumokokka fjölsykrungabóluefni var borin saman hjá fullorðnum á aldrinum  $\geq 70$  ára, sem höfðu fengið einn skammt af pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni.

Tafla 9 ber saman OPA GMT, 1 mánuði eftir að fullorðnum einstaklingum á aldrinum  $\geq 70$  ára, sem höfðu verið bólusettir með pneumokokkafjölsykrubóluefni, var gefinn stakur skammtur af annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

**Tafla 9 - OPA GMT hjá fullorðnum einstaklingum  $\geq 70$  ára sem áður höfðu verið bólusettir gegn fjölsykrum pneumokokka og fengu annaðhvort Prevenar 13 eða 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni (PPSV23)<sup>a,b,c</sup>**

Sermissgerð	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA GMT Samanborið við PPSV23	
	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <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> Jafngildi (non-inferiority) var skilgreint sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 0,5.

<sup>b</sup> Tölfræðilega marktækt meiri svörun var skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 1.

<sup>c</sup> Fyrir sermissgerð 6A<sup>†</sup>, sem eingöngu er að finna í Prevenar 13, var tölfræðilega marktækt meiri svörun skilgreind sem lægri mörk tvíhliða 95% öryggismarka þess að GMR væri hærra en 2.

Hjá fullorðnum einstaklingum sem höfðu verið bólusettir með bóluefni gegn fjölsykrum pneumokokka a.m.k. 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni voru OPA GMT gildi fyrir Prevenar 13 ekki verri en OPA GMT gildi fyrir 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni fyrir þær tólf sermissgerðir sem er að finna í báðum bóluefnunum. Ennfremur var í rannsókninni sýnt fram á tölfræðilega marktækt hærri OPA gildi fyrir tíu af þeim tólf sermissgerðum sem er að finna í báðum bóluefnunum. Ónæmissvörun gegn sermissgerð 6A var tölfræðilega marktækt meiri eftir bólusetningu með Prevenar 13 en eftir bólusetningu með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni.

Einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13 hjá fullorðnum á aldrinum 70 ára og eldri, sem höfðu verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k 5 árum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni, höfðu OPA títrar lækkað frá því sem þeir voru einum mánuði eftir bólusetningu, en OPA títrar fyrir allar sermissgerðir voru þó enn hærri en þeir voru í upphafi.

	OPA GMT gildi við upphaf rannsóknar	OPA GMT gildi einu ári eftir bólusetningu með Prevenar 13
Fullorðnir einstaklingar $\geq 70$ ára sem áður höfðu verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 5 árum áður	9 til 122	18 til 381

### Ónæmissvörun hjá sérstökum sjúklingahópum

Sjúklingar með neðangreinda sjúkdóma eru í aukinni hættu á að fá pneumokokkasjúkdóm. Klínískt vægi mótefnamagnsins sem kom fram með Prevenar 13 hjá þessum sérstöku sjúklingahópum er óþekkt.

#### *Sigðfrumublóðleysi*

Opin rannsókn án samburðarhóps, sem framkvæmd var í Frakklandi, á Ítalíu, í Bretlandi, Bandaríkjunum, Líbanon, Egyptalandi og Sádi-Arabíu, með 2 skömmtum af Prevenar 13 sem gefnir voru með 6 mánaða millibili var gerð hjá 158 börnum og unglíngum  $\geq 6$  til  $< 18$  ára með sigðfrumublóðleysi, sem höfðu áður verið bólusett með einum eða fleiri skömmtum af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 6 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina. Eftir fyrstu bólusetninguna reyndist mótefnamagnið sem Prevenar 13 náði og mælt var bæði með IgG

margfeldis meðaltalsþéttni og OPA margfeldis meðaltalsþéttni, tölfræðilega marktækt hærra í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan skammtinn reyndist ónæmissvörunin sambærileg við svörunina eftir fyrsta skammtinn. Einu ári eftir annan skammtinn reyndist mótefnamagnið, sem mælt var bæði með IgG margfeldis meðaltalsþéttni og OPA margfeldis meðaltalsþéttni, hærra en magnið fyrir fyrsta skammtinn af Prevenar 13, nema fyrir IgG margfeldis meðaltalsþéttni fyrir sermisgerðir 3 og 5, sem var tölulega svipuð.

*Viðbótarupplýsingar um ónæmingargetu Prevenar (7-gilds): Börn með sigðfrumublóðleysi*  
Ónæmingargeta Prevenar hefur verið metin í opinni, fjölsetra rannsókn á 49 ungbörnum með sigðfrumublóðleysi. Börn voru bólusett með Prevenar (3 skammtar með eins mánaðar millibili frá 2 mánaða aldri). 46 þeirra fengu einnig 23-gilt pneumokokkafjölsykrubóluefni á 15–18 mánaða aldri. Eftir frumbólusetninguna náðu 95,6% einstaklinganna mótefnamagni upp á a.m.k. 0,35 µg/ml fyrir allar sjö sermisgerðir Prevenar. Marktæk aukning sást á þéttni mótefna gegn þessum sjö sermisgerðum eftir bólusetningu með fjölsykrunum, sem gefur til kynna gott ónæmisminni.

### *HIV-sýking*

#### *Börn og fullorðnir sem ekki hafa verið bólusett áður með bóluefni gegn pneumokokkum*

HIV-sýkt börn og fullorðnir með CD4  $\geq$  200 frumur/ $\mu$ l (meðaltal 717,0 frumur/ $\mu$ l), veirumagn í blóði  $<$  50.000 eintök/ml (meðaltal 2090,0 eintök/ml), án alnæmistengdra sjúkdóma, og sem höfðu ekki verið bólusett áður með bóluefni gegn pneumokokkum, fengu 3 skammta af Prevenar 13. Í samræmi við almennar ráðleggingar var gefinn stakur skammtur af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni í kjölfarið. Bóluefni var gefið á 1 mánaða fresti. Ónæmissvörun var metin hjá 259-270 matshæfum einstaklingum u.þ.b. 1 mánuði eftir hvern skammt af bóluefni. Eftir fyrsta skammt reyndist mótefnamagnið af völdum Prevenar 13, sem mælt var bæði með IgG margfeldis meðaltalsþéttni og OPA margfeldis meðaltalsþéttni, tölfræðilega marktækt hærra í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan og þriðja skammt af Prevenar 13 reyndist ónæmissvörunin svipuð eða hærri en svörunin eftir fyrsta skammt.

#### *Fullorðnir sem hafa verið bólusettir áður með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni*

HIV-sýktir, fullorðnir einstaklingar  $\geq$  18 ára með CD4  $\geq$  200 frumur/ $\mu$ l (meðaltal 609,1 fruma/ $\mu$ l) og veirumagn í blóði  $<$  50.000 eintök/ml (meðaltal 330,6 eintök/ml) sem voru án alnæmistengdra sjúkdóma og höfðu áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni a.m.k. 6 mánuðum fyrir skráningu í rannsóknina, fengu 3 skammta af Prevenar 13 við skráningu í rannsóknina, 6 mánuðum og 12 mánuðum eftir fyrsta skammtinn af Prevenar 13. Ónæmissvörun var metin hjá 231-255 matshæfum einstaklingum u.þ.b. 1 mánuði eftir hvern skammt af Prevenar 13. Eftir fyrsta skammtinn náðist mótefnamagn sem mælt var bæði með IgG margfeldis meðaltalsþéttni og OPA margfeldis meðaltalsþéttni, sem reyndist tölfræðilega marktækt hærra í samanburði við magnið fyrir bólusetningu. Eftir annan og þriðja skammtinn af Prevenar 13 reyndist ónæmissvörunin sambærileg eða hærri en svörunin eftir fyrsta skammtinn. Í rannsókninni höfðu 162 einstaklingar fengið einn skammt áður af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, 143 einstaklingar tvo skammta og 26 einstaklingar fleiri en tvo skammta áður af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni. Einstaklingar sem fengu áður tvo eða fleiri skammta af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni sýndu svipaða ónæmissvörun og einstaklingar sem fengu stakan skammt.

#### *Blóðmyndandi stofnfrumuígræðsla*

Börn og fullorðnir sem gangast undir ósamgena, blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu á aldrinum  $\geq$  2 ára með fullt sjúkdómshlé á undirliggjandi sjúkdómi samkvæmt blóðmynd, eða með mjög gott sjúkdómshlé að hluta, ef um er að ræða eitilfrumukrabbamein og mergæxli, fengu þrjú skammta af Prevenar 13 þar sem að minnsta kosti 1 mánuður leið á milli skammta. Fyrsti skammtur var gefinn 3-6 mánuðum eftir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Fjórði skammtur (örvunarskammtur) af Prevenar 13 var gefinn 6 mánuðum eftir þriðja skammt. Í samræmi við almennar ráðleggingar var gefinn stakur skammtur af 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni 1 mánuði eftir fjórða skammt af Prevenar 13. Ónæmissvörun sem mæld var með IgG margfeldis meðaltalsþéttni var metin hjá 168-211 matshæfum einstaklingum u.þ.b. 1 mánuði eftir bólusetningu. Aukning var í mótefnamagni af völdum Prevenar 13 eftir hvern skammt af Prevenar 13. Ónæmissvörun eftir fjórða skammt af Prevenar 13 hækkaði marktækt fyrir allar sermisgerðir í samanburði við svörun eftir þriðja skammt.

Mótefnaþéttni virkra mótefna (OPA títrar) var ekki mæld í þessari rannsókn.

## 5.2 Lyfjahvörf

Á ekki við.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka eða endurtekna skammta, staðbundnu þoli og eiturverkunum á æxlun og þroskun.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð  
Succinic sýra  
Polysorbat 80  
2-fenoxýetanól  
Vatn fyrir stungulyf

Sjá ónæmisglæði í kafla 2.

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

#### Eftir fyrstu notkun:

Lyfið geymist að hámarki í 28 daga eftir opnun við 2°C - 8°C. Annar geymslutími og önnur geymsluskilyrði eru á ábyrgð notanda.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskilyrði eftir að lyfið er fyrst opnað.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

2 ml (4 x 0,5 ml skammtar) af stungulyfi, dreifu í íláti (gler af gerð I) með tappa úr gráu, latexfriú klórbútýlgúmmíi, innsigli úr áli sem hægt er að fletta af og hettu úr pólýprópýleni sem hægt er að fletta af.

Pakkningastærðir með 1, 5, 10, 25 eða 50 hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Við geymslu getur myndast hvítt botnfall og tær lausn sem flýtur ofan á. Þetta eru ekki merki um skemmdir.

Bóluefnið á að hrista vel fyrir notkun til þess að fá einsleita hvíta dreifu og skoða með tilliti til agna og annarra eðlislegra breytinga áður en það er notað. Notið ekki bóluefnið ef það er ekki eins og það á að vera.

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. desember 2009  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. september 2014

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Írland

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

• **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein<sup>o</sup>107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM  
YTRI ASKJA**

**Pakkning með 1, 10 eða 50 áfyllum sprautum, með eða án nála – MEÐ „BLUE BOX“**

**1. HEITI LYFS**

Prevenar 13 stungulyf, dreifa  
samtengt pneumokokkfjölsykrubóluefni (13-gilt, aðsogað)

**2. VIRK(T) EFNI**

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur 2,2 µg af fjölsykrungum af sermisgerðum 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 µg af sermisgerð 6B tengt CRM<sub>197</sub> flutningspróteini, aðsogað á álfosfat.  
1 skammtur (0,5 ml) inniheldur 0,125 mg af áli.

**3. HJÁLPAREFNI**

Natríumklóríð, succinic sýra, polysorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

**Stungulyf, dreifa**

1 áfyllt sprauta með einum skammti (0,5 ml) og meðfylgjandi nál  
1 áfyllt sprauta með einum skammti (0,5 ml) án nálar  
10 áfylltar sprautur með einum skammti (0,5 ml) og meðfylgjandi nálar  
10 áfylltar sprautur með einum skammti (0,5 ml) án nála  
50 áfylltar sprautur með einum skammti (0,5 ml) og meðfylgjandi nálar  
50 áfylltar sprautur með einum skammti (0,5 ml) án nála

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í vöðva.  
Hristið vel fyrir notkun.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Prevenar 13 er stöðugt við allt að 25°C í fjóra daga. Að þeim tíma liðnum á að nota Prevenar 13 eða farga því.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/590/002 – pakkning með 1 áfylltri sprautu og meðfylgjandi nál

EU/1/09/590/001 – pakkning með 1 áfylltri sprautu án nálar

EU/1/09/590/004 – pakkning með 10 áfylltum sprautum og meðfylgjandi nálum

EU/1/09/590/003 – pakkning með 10 áfylltum sprautum án nála

EU/1/09/590/006 – pakkning með 50 áfylltum sprautum og meðfylgjandi nálum

EU/1/09/590/005 – pakkning með 50 áfylltum sprautum án nála

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA**

Áfyllt sprauta

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Prevenar 13 stungulyf, dreifa  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Hristið vel fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA**

1 skammtur (0,5 ml)

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

1, 5, 10, 25, 50 stakskammtahettuglös

### 1. HEITI LYFS

Prevenar 13 stungulyf, dreifa, í stakskammtahettuglasi samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (13-gilt, aðsogað)

### 2. VIRK(T) EFNI

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur 2,2 µg af fjölsykrungum af sermisgerðum 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 µg af sermisgerð 6B tengt CRM<sub>197</sub> flutningspróteini, aðsogað á álfosfat. 1 skammtur (0,5 ml) inniheldur 0,125 mg af áli.

### 3. HJÁLPAREFNI

Natríumklóríð, succinic sýra, polysorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa

1 stakskammtahettuglas (0,5 ml)

5 stakskammtahettuglös (0,5 ml)

10 stakskammtahettuglös (0,5 ml)

25 stakskammtahettuglös (0,5 ml)

50 stakskammtahettuglös (0,5 ml)

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva.

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/590/007 – pakkning með 1 hettuglasi  
EU/1/09/590/008 – pakkning með 5 hettuglösum  
EU/1/09/590/009 – pakkning með 10 hettuglösum  
EU/1/09/590/010 – pakkning með 25 hettuglösum  
EU/1/09/590/011 – pakkning með 50 hettuglösum

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.



**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Merkimiði á stakskammtahettuglasi**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Prevenar 13 stungulyf, dreifa, í stakskammtahettuglasi  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Hristið vel fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

1 skammtur (0,5 ml)

**6. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM  
YTRI ASKJA**

**1, 5, 10, 25, 50 fjölskammtaílát**

**1. HEITI LYFS**

Prevenar 13 stungulyf, dreifa, í fjölskammtaíláti  
samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (13-gilt, aðsogað)

**2. VIRK(T) EFNI**

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur 2,2 µg af fjölsykrungum af sermisgerðum 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 µg af sermisgerð 6B tengt CRM<sub>197</sub> flutningspróteini, aðsogað á álfosfat.  
1 skammtur (0,5 ml) inniheldur 0,125 mg af áli.

**3. HJÁLPAREFNI**

Natríumklóríð, succinic sýra, polysorbat 80, 2-fenoxýetanól og vatn fyrir stungulyf.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, dreifa í fjölskammtaíláti

1 fjölskammtaílát (4 x 0,5 ml skammtar)

5 fjölskammtaílát (4 x 0,5 ml skammtar í íláti)

10 fjölskammtaílát (4 x 0,5 ml skammtar í íláti)

25 fjölskammtaílát (4 x 0,5 ml skammtar í íláti)

50 fjölskammtaílát (4 x 0,5 ml skammtar í íláti)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í vöðva.

Hristið vel fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Eftir fyrstu notkun má geyma lyfið í kælikáp í að hámarki 28 daga.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/09/590/012 – pakkning með 1 fjölskammtaílati  
EU/1/09/590/013 – pakkning með 5 fjölskammtaílatum  
EU/1/09/590/014 – pakkning með 10 fjölskammtaílatum  
EU/1/09/590/015 – pakkning með 25 fjölskammtaílatum  
EU/1/09/590/016 – pakkning með 50 fjölskammtaílatum

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**Merkimiði á fjölskammtaíláti**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Prevenar 13 stungulyf, dreifa, í fjölskammtaíláti  
i.m.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Hristið vel fyrir notkun.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

4 x 0,5 ml skammtar

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Prevenar 13 stungulyf, dreifa samtengt pneumokokkafjölsýkrubóluefni (13-gilt, aðsogað)

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið fáið bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu bóluefni hefur eingöngu verið ávísað fyrir þig eða barnið. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður aukaverkana hjá þér eða barni þínu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Prevenar 13 og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið fáið Prevenar 13
3. Hvernig gefa á Prevenar 13
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Prevenar 13
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Prevenar 13 og við hverju það er notað**

Prevenar 13 er pneumokokkabóluefni og er gefið:

- **Börnum á aldrinum 6 vikna til 17 ára** til varnar gegn sjúkdómum eins og: heilahimnubólgu, blóðeitrun (sepsis) eða bakteríusýkingu í blóði, lungnabólgu og eyrnabólgu,
- **Fullorðnum á aldrinum 18 ára og eldri** til að fyrirbyggja sjúkdóma eins og lungnabólgu, blóðeitrun (sepsis) eða bakteríublóðsýkingu og heilahimnubólgu, af völdum 13 gerða af *Streptococcus pneumoniae* bakteríunni.

Prevenar 13, veitir vörn gegn 13 gerðum *Streptococcus pneumoniae* bakteríunnar og kemur í stað Prevenar, sem veitti vörn gegn 7 gerðum.

Verkun bóluefnisins byggist á því að örva líkamann til að mynda eigin mótefni sem vernda þig eða barnið gegn þessum sjúkdómum.

#### **2. Áður en þú eða barnið fáið Prevenar 13**

**Ekki má nota Prevenar 13**

- ef þú eða barnið hafið ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir einhverju öðru bóluefni sem inniheldur barnaveikitoxíði.
- ef þú eða barnið eruð með alvarlega sýkingu og háan hita (yfir 38°C). Ef þetta á við um þig eða barnið verður bólusetningunni frestað þar til þér eða barninu hefur batnað. Væg sýking svo sem kvef ætti ekki að vera vandamál. Engu að síður skaltu ræða það við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn fyrst.



## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en bólusetningin fer fram ef þú eða barnið:

- eruð með eða hafið fengið fylgikvilla eftir að hafa fengið skammt af Prevenar eða Prevenar 13 eins og ofnæmisviðbrögð eða öndunarerfiðleika.
- hafið blæðingarsjúkdóm eða fáíð auðveldlega marbletti.
- hafið veiklað ónæmiskerfi (t.d. vegna HIV sýkingar), þar sem þið fáíð þá ef til vill ekki fullnægjandi ávinning af Prevenar 13.
- hafið fengið krampa, þar sem hugsanlega þarf að taka hitastillandi lyf áður en Prevenar 13 er gefið. Ef barnið sýnir engin viðbrögð eða fær krampa (flog) eftir bólusetninguna skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Sjá einnig kafla 4.

Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing fyrir bólusetninguna ef barnið fæddist fyrir tímamann (um eða fyrir 28. viku), þar sem lengri bil en venjulega milli öndunar getur komið fram í 2-3 daga eftir bólusetningu. Sjá einnig kafla 4.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Prevenar 13 veiti vörn öllum þeim sem fá bóluefnið.

Prevenar 13 veitir einungis vörn gegn eyrnabólgu hjá börnum af völdum þeim gerðum af *Streptococcus pneumoniae* sem lyfið hefur verið þróað fyrir. Það veitir ekki vörn gegn öðrum sýklum sem geta valdið eyrnabólgu.

### Notkun annarra lyfja/bóluefna samhliða Prevenar 13

Það getur verið að lækningin biðji þig að gefa barninu paracetamol eða önnur hitastillandi lyf áður en Prevenar 13 er gefið. Þetta mun minnka sumar af þeim aukaverkunum sem fylgja Prevenar 13.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið notið, hafið notað nýlega eða kynnuð að nota og önnur bóluefni sem þið hafið nýlega fengið.

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### Akstur og notkun véla

Prevenar 13 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sum áhrifin sem nefnd eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### Prevenar 13 inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast natríumsnautt.

## 3. Hvernig gefa á Prevenar 13

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa ráðlagðan skammt (0,5 ml) af bóluefninu með inndælingu í vöðva í handlegg þinn eða handlegg eða fótlegg barnsins.

### Ungbörn á aldrinum 6 vikna til 6 mánaða

Venjulega á að gefa barninu frumbólusetningu með þremur skömmtum af bóluefninu og síðan einn örvunarskammt.

- Fyrsta skammtinn má gefa frá sex vikna aldri.
- Síðan eru skammtar gefnir með að minnsta kosti mánaðar millibili.
- Fjórði skammturinn (örvunarskammtur) er gefinn þegar barnið er á aldrinum 11-15 mánaða.
- Þú færð upplýsingar um hvenær barnið á að koma til að fá hvern skammt.

Hugsanlegt er að önnur bólusetningaráætlun sé notuð á þinni heilsugæslu í samræmi við það sem heilbrigðisyfirvöld í þínu landi mæla með. Vinsamlegast fáðu nánari upplýsingar hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

### Fyrirburar

Barnið þitt mun fá frumbólusetningu með þremur skömmtum af bóluefninu. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá sex vikna aldri með að minnsta kosti mánaðar millibili. Þegar barnið er á aldrinum 11-15 mánaða mun barnið fá fjórða skammtinn (örvunarskammtinn).

### Óbólusett ungbörn, börn og unglingar eldri en 7 mánaða

Ungbörn á aldrinum **7 til 11 mánaða** eiga að fá tvo skammta. Skammtarnir eru gefnir með að minnsta kosti mánaðar millibili. Þriðji skammturinn verður gefinn á öðru aldursári barnsins.

Börn á aldrinum **12 til 23 mánaða** eiga að fá tvo skammta. Skammtarnir eru gefnir með að minnsta kosti mánaðar millibili.

Börn á aldrinum **2 til 17 ára** eiga að fá einn skammt.

### Ungbörn, börn og unglingar sem áður hafa verið bólusett með Prevenar

Ungbörn og börn sem hafa byrjað bólusetningaráætlunina með Prevenar geta lokið bólusetningunni með því að skipta yfir á Prevenar 13.

Fyrir börn á aldrinum **1 til 5 ára** sem áður hafa verið bólusett með Prevenar munu lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn ráðleggja hve marga bólusetningarskammta með Prevenar 13 þau skulu fá.

Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára eiga að fá einn skammt.

Mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum frá lækni/hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi svo barnið ljúki við allar bólusetningar.

Ef þú gleymir að fara til læknis/hjúkrunarfræðings á tilsettum tíma skaltu ráðfæra þig við lækni/hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

### Fullorðnir

Fullorðnir eiga að fá einn stakan skammt.

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi frá því ef þú hefur áður fengið bólusetningu gegn pneumokokkum.

Leitið til læknis/hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Prevenar 13.

## Sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar sem taldir eru vera í aukinni hættu á að fá pneumokokkasýkingar (s.s. einstaklingar með sigðfrumublóðleysi eða HIV-sýkingu), þ.m.t. þeir sem hafa áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni, mega fá a.m.k. einn skammt af Prevenar 13.

Einstaklingar sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu geta fengið þrjár inndælingar þar sem sú fyrsta skal gefin 3-6 mánuðum eftir ígræðsluna og a.m.k. 1 mánuður líður á milli skammta. Mælt er með því að fjórða inndælingin (örvunarskammtur) sé gefin 6 mánuðum eftir þriðju inndælingu.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og á við um öll bóluefni getur Prevenar 13 valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Eftirfarandi eru aukaverkanir sem skráðar hafa verið vegna Prevenar 13 hjá ungbörnum og börnum (6 vikna til 5 ára):**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Minnkuð matarlyst
- Hiti; pírringur; verkur, eymsli, roði, þroti eða herslismyndun á stungustað; syfja; órólegur svefn
- Roði, hersli, þroti á stungustað, 2,5 cm-7,0 cm í þvermál (eftir örvunarskammt og hjá eldri börnum [á aldrinum 2 til 5 ára])

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Uppköst; niðurgangur
- Hiti, hærri en 39°C; eymsli á stungustað sem trufla hreyfanleika, roði, hersli, þroti á stungustað, 2,5 cm-7,0 cm í þvermál (eftir fyrstu sprautulotuna)
- Útbrot

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Krampar (eða flog), þ.m.t. hitakrampar
- Útbrot (ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot)
- Roði, þroti eða herslismyndun á stungustað sem er meira en 7 cm í þvermál; grátur

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 1.000 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Yfirlið eða ástand sem líkist losti (máttleysi með lítilli svörun við áreiti)
- Ofnæmisviðbrögð, þ. á m. þroti í andliti og/eða vörum, öndunarerfiðleikar

#### **Eftirfarandi aukaverkanir sem skráðar hafa verið vegna Prevenar 13 hjá börnum og unglingum (á aldrinum 6 til 17 ára):**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Minnkuð matarlyst
- Pírringur; verkur, eymsli, roði, bólga eða hersli á stungustað; svefnhöfgi; órólegur svefn; eymsli á stungustað sem skerðir hreyfigetu

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Höfuðverkur
- Uppköst; niðurgangur
- Útbrot (ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot)
- Hiti

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá börnum og unglíngum með HIV-sýkingu, sigðfrumublóðleysi eða sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuúgræðslu, fyrir utan höfuðverk, uppköst, niðurgang, hita, þreytu, liðverki og vöðvaverki sem voru mjög algengar aukaverkanir.

Hjá börnum sem eru fædd löngu fyrir tímann (á 28. viku meðgöngu eða fyrr) getur liðið óeðlilega langur tími milli andardráttu, í 2-3 daga eftir bólusetninguna.

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun Prevenar 13 hjá fullorðnum:**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Minnkuð matarlyst; höfuðverkur; niðurgangur; ógleði (hjá 18 til 49 ára)
- Kuldahrollur; þreyta; útbrot; verkur, roði, bólga, herslismyndun eða eymsli á stungustað sem truflar hreyfigetu handleggs (slæmur verkur eða eymsli á stungustað hjá 18-39 ára og alvarleg skerðing á hreyfigetu hjá 18-39 ára)
- Versnun verkja eða tilkoma nýrra verkja í liðamótum, versnun eða tilkoma nýrra verkja í vöðvum
- Hiti (hjá 18 til 29 ára)

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Uppköst (hjá 50 ára og eldri); hiti (hjá 30 ára og eldri)

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Ógleði
- Ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi), þ. á m. þroti í andliti og/eða vörum, öndunarerfiðleikar
- Bólgnir eitlar eða kirtlar (eitlastækkun) nálægt stungustað, t.d. í handarkrika

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá fullorðnum með HIV-sýkingu, nema að hiti og uppköst voru mjög algeng og ógleði algeng.

Hjá fullorðnum sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuúgræðslu komu fram svipaðar aukaverkanir, en þó var tíðnin mjög algeng fyrir hita og uppköst.

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa auk þess komið fram við notkun Prevenar 13 eftir markaðssetningu bóluefnisins:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. lost (blóðþrýstingsfall); ofsabjúgur (þroti í vörum, andliti eða koki)
- Útbrot (ofsakláði), roði og erting (húðbólga) og kláði á stungustað; roði
- Eitlastækkunir nálægt stungustaðnum, t.d. í handarkrika eða nára
- Útbrot sem valda rauðum skellum ásamt kláða (regnbogaroði).

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður aukaverkana hjá þér eða barni

þínu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Prevenar 13

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Prevenar 13 er stöðugt við allt að 25°C í fjóra daga. Að þeim tíma liðnum á að nota Prevenar 13 eða farga því. Þessar upplýsingar eru til leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn ef upp koma tímabundin hitastigsfrávik.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Prevenar 13 inniheldur

Virku innihaldsefnin eru fjölsykrungar samtengdir við CRM<sub>197</sub> sem samanstanda af:

- 2,2 µg af fjölsykrungum af sermisgerðum 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg af fjölsykrungum af sermisgerð 6B.

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 32 µg CRM<sub>197</sub> flutningsprótein, aðsogað á álfosfat (0,125 mg af áli).

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, succinic sýra, polysorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

### Útlit Prevenar 13 og pakkningastærðir

Bóluefnið er hvítt stungulyf, dreifa, sem er afgreitt í áfylltri sprautu sem inniheldur einn skammt (0,5 ml). Pakkningastærðir með 1, 10 eða 50 áfylltum sprautum, með eða án nála. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgía

Framleiðandi ábyrgur fyrir lokasamþykkt:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

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

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

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

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

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf: +34914909900

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**  
Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvijā**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

Við geymslu getur myndast hvítt botnfall og tær lausn sem flýtur ofan á. Þetta eru ekki merki um skemmdir.

Skoðið bóluefnið með tilliti til agna og annarra eðlislegra breytinga áður en það er notað. Notið ekki bóluefnið ef það er ekki eins og það á að vera.

Áður en loft er tæmt úr sprautunni skal hrísta vel til þess að fá einsleita hvíta dreifu.

Gefið allan skammtinn.

Prevenar 13 er eingöngu ætlað til inndælingar í vöðva. Ekki má gefa bóluefnið í æð.

Prevenar 13 má ekki blanda öðrum bóluefnum í sömu sprautu.

Prevenar 13 má gefa á sama tíma og önnur ungbarnabóluefni, en nota skal aðra stungustaði.

Prevenar 13 má gefa fullorðnum 50 ára og eldri á sama tíma og þriggilt eða fjórgilt óvirkjað influensubóluefni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Prevenar 13 stungulyf, dreifa, í stakskammtahettuglasi samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (13-gilt, aðsogað)

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið fáið bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu bóluefni hefur eingöngu verið ávísað fyrir þig eða barnið. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður aukaverkana hjá þér eða barni þínu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Prevenar 13 og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið fáið Prevenar 13
3. Hvernig gefa á Prevenar 13
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Prevenar 13
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Prevenar 13 og við hverju það er notað**

Prevenar 13 er pneumokokkabóluefni og er gefið:

- **Börnum á aldrinum 6 vikna til 17 ára** til varnar gegn sjúkdómum eins og: heilahimnubólgu, blóðeitrun (sepsis) eða bakteríusýkingu í blóði, lungnabólgu og eyrnabólgu,
- **Fullorðnum á aldrinum 18 ára og eldri** til að fyrirbyggja sjúkdóma eins og lungnabólgu, blóðeitrun (sepsis) eða bakteríublóðsýkingu og heilahimnubólgu, af völdum 13 gerða af *Streptococcus pneumoniae* bakteríunni.

Prevenar 13, veitir vörn gegn 13 gerðum *Streptococcus pneumoniae* bakteríunnar og kemur í stað Prevenar, sem veitti vörn gegn 7 gerðum.

Verkun bóluefnisins byggist á því að örva líkamann til að mynda eigin mótefni sem vernda þig eða barnið gegn þessum sjúkdómum.

#### **2. Áður en þú eða barnið fáið Prevenar 13**

**Ekki má nota Prevenar 13**

- ef þú eða barnið hafið ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir einhverju öðru bóluefni sem inniheldur barnaveikitoxíði.
- ef þú eða barnið eruð með alvarlega sýkingu og háan hita (yfir 38°C). Ef þetta á við um þig eða barnið verður bólusetningunni frestað þar til þér eða barninu hefur batnað. Væg sýking svo sem kvef ætti ekki að vera vandamál. Engu að síður skaltu ræða það við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn fyrst.



## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en bólusetningin fer fram ef þú eða barnið:

- eruð með eða hafið fengið fylgikvilla eftir að hafa fengið skammt af Prevenar eða Prevenar 13 eins og ofnæmisviðbrögð eða öndunarerfiðleika.
- hafið blæðingarsjúkdóm eða fáíð auðveldlega marbletti.
- hafið veiklað ónæmiskerfi (t.d. vegna HIV sýkingar), þar sem þið fáíð þá ef til vill ekki fullnægjandi ávinning af Prevenar 13.
- hafið fengið krampa, þar sem hugsanlega þarf að taka hitastillandi lyf áður en Prevenar 13 er gefið. Ef barnið sýnir engin viðbrögð eða fær krampa (flog) eftir bólusetninguna skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Sjá einnig kafla 4.

Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing fyrir bólusetninguna ef barnið fæddist fyrir tímann (um eða fyrir 28. viku), þar sem lengri bil en venjulega milli öndunar geta komið fram í 2-3 daga eftir bólusetningu. Sjá einnig kafla 4.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Prevenar 13 veiti vörn öllum þeim sem fá bóluefnið.

Prevenar 13 veitir einungis vörn gegn eyrnabólgu hjá börnum af völdum þeim gerðum af *Streptococcus pneumoniae* sem lyfið hefur verið þróað fyrir. Það veitir ekki vörn gegn öðrum sýklum sem geta valdið eyrnabólgu.

### Notkun annarra lyfja/bóluefna samhliða Prevenar 13

Það getur verið að lækningin biðji þig að gefa barninu paracetamol eða önnur hitastillandi lyf áður en Prevenar 13 er gefið. Þetta mun minnka sumar af þeim aukaverkunum sem fylgja Prevenar 13.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið notið, hafið notað nýlega eða kynnuð að nota og önnur bóluefni sem þið hafið nýlega fengið.

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### Akstur og notkun véla

Prevenar 13 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sum áhrifin sem nefnd eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### Prevenar 13 inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast natríumsnautt.

## 3. Hvernig gefa á Prevenar 13

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa ráðlagðan skammt (0,5 ml) af bóluefninu með inndælingu í vöðva í handlegg þinn eða handlegg eða fótlegg barnsins.

### Ungbörn á aldrinum 6 vikna til 6 mánaða

Venjulega á að gefa barninu frumbólusetningu með þremur skömmtum af bóluefninu og síðan einn örvunarskammt.

- Fyrsta skammtinn má gefa frá sex vikna aldri.
- Síðan eru skammtar gefnir með að minnsta kosti mánaðar millibili.
- Fjórði skammturinn (örvunarskammtur) er gefinn þegar barnið er á aldrinum 11-15 mánaða.
- Þú færð upplýsingar um hvenær barnið á að koma til að fá hvern skammt.

Hugsanlegt er að önnur bólusetningaráætlun sé notuð á þinni heilsugæslu í samræmi við það sem heilbrigðisyfirvöld í þínu landi mæla með. Vinsamlegast fáðu nánari upplýsingar hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

### Fyrirburar

Barnið þitt mun fá frumbólusetningu með þremur skömmtum af bóluefninu. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá sex vikna aldri með að minnsta kosti mánaðar millibili. Þegar barnið er á aldrinum 11-15 mánaða mun barnið fá fjórða skammtinn (örvunarskammtinn).

### Óbólusett ungbörn, börn og unglingar eldri en 7 mánaða

Ungbörn á aldrinum **7 til 11 mánaða** eiga að fá tvo skammta. Skammtarnir eru gefnir með að minnsta kosti mánaðar millibili. Þriðji skammturinn verður gefinn á öðru aldursári barnsins.

Börn á aldrinum **12 til 23 mánaða** eiga að fá tvo skammta. Skammtarnir eru gefnir með að minnsta kosti mánaðar millibili.

Börn á aldrinum **2 til 17 ára** eiga að fá einn skammt.

### Ungbörn, börn og unglingar sem áður hafa verið bólusett með Prevenar

Ungbörn og börn sem hafa byrjað bólusetningaráætlunina með Prevenar geta lokið bólusetningunni með því að skipta yfir á Prevenar 13.

Fyrir börn á aldrinum **1 til 5 ára** sem áður hafa verið bólusett með Prevenar munu lækningarnir eða hjúkrunarfræðingurinn ráðleggja hve marga bólusetningarskammta með Prevenar 13 þau skulu fá.

Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára eiga að fá einn skammt.

Mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum frá lækni/hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi svo barnið ljúki við allar bólusetningarnar.

Ef þú gleymir að fara til læknis/hjúkrunarfræðings á tilsettum tíma skaltu ráðfæra þig við lækni/hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

### Fullorðnir

Fullorðnir eiga að fá einn stakan skammt.

Segðu lækningum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi frá því ef þú hefur áður fengið bólusetningu gegn pneumokokkum.

Leitið til læknis/hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Prevenar 13.

### Sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar sem taldir eru vera í aukinni hættu á að fá pneumokokkasýkingar (s.s. einstaklingar með sigðfrumublóðleysi eða HIV-sýkingu), þ.m.t. þeir sem hafa áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsykubóluefni, mega fá a.m.k. einn skammt af Prevenar 13.

Einstaklingar sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu geta fengið þrjár inndælingar þar sem sú fyrsta skal gefin 3-6 mánuðum eftir ígræðsluna og a.m.k. 1 mánuður líður á milli skammta. Mælt er með því að fjórða inndælingin (örvunarskammtur) sé gefin 6 mánuðum eftir þriðju inndælingu.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll bóluefni getur Prevenar 13 valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Eftirfarandi eru aukaverkanir sem skráðar hafa verið vegna Prevenar 13 hjá ungbörnum og börnum (6 vikna til 5 ára):**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Minnkuð matarlyst
- Hiti; pírringur; verkur, eymsli, roði, þroti eða herslismyndun á stungustað; syfja; órólegur svefn
- Roði, hersli, þroti á stungustað, 2,5 cm-7,0 cm í þvermál (eftir örvunarskammt og hjá eldri börnum [á aldrinum 2 til 5 ára])

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Uppköst; niðurgangur
- Hiti, hæri en 39°C; eymsli á stungustað sem trufla hreyfanleika, roði, hersli, þroti á stungustað, 2,5 cm-7,0 cm í þvermál (eftir fyrstu sprautulotuna)
- Útbrot

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Krampar (eða flog), þ.m.t. hitakrampar
- Útbrot (ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot)
- Roði, þroti eða herslismyndun á stungustað sem er meira en 7 cm í þvermál; grátur

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 1.000 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Yfirið eða ástand sem líkist losti (máttleysi með lítilli svörun við áreiti)
- Ofnæmisviðbrögð, þ. á m. þroti í andliti og/eða vörum, öndunarerfiðleikar

##### **Eftirfarandi aukaverkanir sem skráðar hafa verið vegna Prevenar 13 hjá börnum og unglingum (á aldrinum 6 til 17 ára):**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Minnkuð matarlyst
- Pírringur; verkur, eymsli, roði, eða hersli á stungustað; svefnhöfgi; órólegur svefn; eymsli á stungustað sem skerða hreyfigetu

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Höfuðverkur
- Uppköst; niðurgangur
- Útbrot, (ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot)

- Hiti

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá börnum og unglíngum með HIV-sýkingu, sigðfrumublóðleysi eða sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuúgræðslu, fyrir utan höfuðverk, uppköst, niðurgang, hita, þreytu, liðverki og vöðvaverki sem voru mjög algengar aukaverkanir.

Hjá börnum sem eru fædd löngu fyrir tímann (á 28. viku meðgöngu eða fyrr) getur liðið óeðlilega langur tími milli andardráttu, í 2-3 daga eftir bólusetninguna.

### **Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun Prevenar 13 hjá fullorðnum:**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Minnkuð matarlyst; höfuðverkur; niðurgangur; uppköst (hjá 18 til 49 ára)
- Kuldahrollur; þreyta; útbrot; verkur, roði, bólga, herslismyndun eða eymsli á stungustað sem truflar hreyfigetu handleggs (slæmur verkur eða eymsli á stungustað hjá 18 til 39 ára og alvarleg skerðing á hreyfigetu hjá 18-39 ára)
- Versnun verkja eða tilkoma nýrra verkja í liðamótum, versnun eða tilkoma nýrra verkja í vöðvum
- Hiti (hjá 18 til 29 ára)

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Uppköst (hjá 50 ára og eldri); hiti (hjá 30 ára og eldri)

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Ógleði
- Ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi), þ. á m. þroti í andliti og/eða vörum, öndunarerfiðleikar
- Bólgnir eitlar eða kirtlar (eitlastækkun) nálægt stungustað, t.d. í handarkrika

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá fullorðnum með HIV-sýkingu, nema að hiti og uppköst voru mjög algeng og ógleði algeng.

Hjá fullorðnum sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuúgræðslu komu fram svipaðar aukaverkanir, en þó var tíðnin mjög algeng fyrir hita og uppköst.

### **Eftirfarandi aukaverkanir hafa auk þess komið fram við notkun Prevenar 13 eftir markaðssetningu bóluefnisins:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. lost (blóðþrýstingsfall); ofsabjúgur (þroti í vörum, andliti eða koki)
- Útbrot (ofsakláði), roði og erting (húðbólga) og kláði á stungustað; roði
- Eitlastækkar nálægt stungustaðnum, t.d. í handarkrika eða nára
- Útbrot sem valda rauðum skellum ásamt kláða (regnbogaroði).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður aukaverkana hjá þér eða barni þínu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Prevenar 13

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Prevenar 13 inniheldur

Virku innihaldsefnin eru fjölsykrungar samtengdir við CRM<sub>197</sub> sem samanstanda af:

- 2,2 µg af fjölsykrungum af sermisgerðum 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg af fjölsykrungum af sermisgerð 6B.

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 32 µg CRM<sub>197</sub> flutningsprótein, aðsogað á álfosfat (0,125 mg af áli).

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, succinic sýra, polysorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

### Útlit Prevenar 13 og pakkningastærðir

Bóluefnið er hvítt stungulyf, dreifa, sem er afgreitt í hettuglasi sem inniheldur einn skammt (0,5 ml). Pakkningastærðir með 1, 5, 10, 25 og 50 hettuglögsum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgía

Framleiðandi ábyrgur fyrir lokasamþykkt:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34914909900

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)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  
Sími: +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

**Latvijā**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

Við geymslu getur myndast hvítt botnfall og tær lausn sem flýtur ofan á. Þetta eru ekki merki um skemmdir.

Skoðið bóluefnið með tilliti til agna og annarra eðlislegra breytinga áður en það er notað. Notið ekki bóluefnið ef það er ekki eins og það á að vera.

Hristið vel fyrir notkun til þess að fá einsleita hvíta dreifu.

Gefið allan skammtinn.

Prevenar 13 er eingöngu ætlað til inndælingar í vöðva. Ekki má gefa bóluefnið í æð.

Prevenar 13 má ekki blanda öðrum bóluefnum í sömu sprautu.

Prevenar 13 má gefa á sama tíma og önnur ungbarnabóluefni, en nota skal aðra stungustaði.

Prevenar 13 má gefa fullorðnum 50 ára og eldri á sama tíma og þrígilt eða fjórgilt óvirkjað influensubóluefni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Prevenar 13 stungulyf, dreifa, í fjölskammtaláti samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (13-gilt, aðsogað)

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið fáið bóluefnið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu bóluefni hefur eingöngu verið ávísað fyrir þig eða barnið. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður aukaverkana hjá þér eða barni þínu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Prevenar 13 og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barnið fáið Prevenar 13
3. Hvernig gefa á Prevenar 13
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Prevenar 13
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Prevenar 13 og við hverju það er notað**

Prevenar 13 er pneumokokkabóluefni og er gefið:

- **Börnum á aldrinum 6 vikna til 17 ára** til varnar gegn sjúkdómum eins og: heilahimnubólgu, blóðeitrun (sepsis) eða bakteríusýkingu í blóði, lungnabólgu og eyrnabólgu,
- **Fullorðnum á aldrinum 18 ára og eldri** til að fyrirbyggja sjúkdóma eins og lungnabólgu, blóðeitrun (sepsis) eða bakteríublóðsýkingu og heilahimnubólgu, af völdum 13 gerða af *Streptococcus pneumoniae* bakteríunni.

Prevenar 13, veitir vörn gegn 13 gerðum *Streptococcus pneumoniae* bakteríunnar og kemur í stað Prevenar, sem veitti vörn gegn 7 gerðum.

Verkun bóluefnisins byggist á því að örva líkamann til að mynda eigin mótefni sem vernda þig eða barnið gegn þessum sjúkdómum.

#### **2. Áður en þú eða barnið fáið Prevenar 13**

**Ekki má nota Prevenar 13**

- ef þú eða barnið hafið ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir einhverju öðru bóluefni sem inniheldur barnaveikitoxíð.
- ef þú eða barnið eruð með alvarlega sýkingu og háan hita (yfir 38°C). Ef þetta á við um þig eða barnið verður bólusetningunni frestað þar til þér eða barninu hefur batnað. Væg sýking svo sem kvef ætti ekki að vera vandamál. Engu að síður skaltu ræða það við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn fyrst.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en bólusetningin fer fram ef þú eða barnið:



- eruð með eða hafið fengið fylgikvilla eftir að hafa fengið skammt af Prevenar eða Prevenar 13 eins og ofnæmisviðbrögð eða öndunarerfiðleika.
- hafið blæðingarsjúkdóm eða fáíð auðveldlega marbletti.
- hafið veiklað ónæmiskerfi (t.d. vegna HIV sýkingar), þar sem þið fáíð þá ef til vill ekki fullnægjandi ávinning af Prevenar 13.
- hafið fengið krampa, þar sem hugsanlega þarf að taka hitastillandi lyf áður en Prevenar 13 er gefið. Ef barnið sýnir engin viðbrögð eða fær krampa (flog) eftir bólusetninguna skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn. Sjá einnig kafla 4.

Talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing fyrir bólusetninguna ef barnið fæddist fyrir tímam (um eða fyrir 28. viku), þar sem lengri bil en venjulega milli öndunar geta komið fram í 2-3 daga eftir bólusetningu. Sjá einnig kafla 4.

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Prevenar 13 veiti vörn öllum þeim sem fá bóluefnið.

Prevenar 13 veitir einungis vörn gegn eyrnabólgu hjá börnum af völdum þeim gerðum af *Streptococcus pneumoniae* sem lyfið hefur verið þróað fyrir. Það veitir ekki vörn gegn öðrum sýklum sem geta valdið eyrnabólgu.

### **Notkun annarra lyfja/bóluefna samhliða Prevenar 13**

Það getur verið að lækirinn biðji þig að gefa barninu paracetamol eða önnur hitastillandi lyf áður en Prevenar 13 er gefið. Þetta mun minnka sumar af þeim aukaverkunum sem fylgja Prevenar 13.

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið notið, hafið notað nýlega eða kynnuð að nota og önnur bóluefni sem þið hafið nýlega fengið.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

### **Akstur og notkun véla**

Prevenar 13 hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar geta sum áhrifin sem nefnd eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **Prevenar 13 inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e. er nánast natríumsnautt.

## **3. Hvernig gefa á Prevenar 13**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa ráðlagðan skammt (0,5 ml) af bóluefninu með inndælingu í vöðva í handlegg þinn eða handlegg eða fótlegg barnsins.

### Ungbörn á aldrinum 6 vikna til 6 mánaða

Venjulega á að gefa barninu frumbólusetningu með þremur skömmtum af bóluefninu og síðan einn örvunarskammt.

- Fyrsta skammtinn má gefa frá sex vikna aldri.
- Síðan eru skammtar gefnir með að minnsta kosti mánaðar millibili.

- Fjórði skammturinn (örvunarskammtur) er gefinn þegar barnið er á aldrinum 11-15 mánaða.
- Þú færð upplýsingar um hvenær barnið á að koma til að fá hvern skammt.

Hugsanlegt er að önnur bólusetningaráætlun sé notuð á þinni heilsugæslu í samræmi við það sem heilbrigðisyfirvöld í þínu landi mæla með. Vinsamlegast fáðu nánari upplýsingar hjá lækni, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

### Fyrirburar

Barnið þitt mun fá frumbólusetningu með þremur skömmtum af bóluefninu. Fyrsta skammtinn má gefa allt frá sex vikna aldri með að minnsta kosti mánaðar millibili. Þegar barnið er á aldrinum 11-15 mánaða mun barnið fá fjórða skammtinn (örvunarskammtinn).

### Óbólusett ungbörn, börn og unglingar eldri en 7 mánaða

Ungbörn á aldrinum **7 til 11 mánaða** eiga að fá tvo skammta. Skammtarnir eru gefnir með að minnsta kosti mánaðar millibili. Þriðji skammturinn verður gefinn á öðru aldursári barnsins.

Börn á aldrinum **12 til 23 mánaða** eiga að fá tvo skammta. Skammtarnir eru gefnir með að minnsta kosti mánaðar millibili.

Börn á aldrinum **2 til 17 ára** eiga að fá einn skammt.

### Ungbörn, börn og unglingar sem áður hafa verið bólusett með Prevenar

Ungbörn og börn sem hafa byrjað bólusetningaráætlunina með Prevenar geta lokið bólusetningunni með því að skipta yfir á Prevenar 13.

Fyrir börn á aldrinum **1 til 5 ára** sem áður hafa verið bólusett með Prevenar munu læknerinn eða hjúkrunarfræðingurinn ráðleggja hve marga bólusetningarskammta með Prevenar 13 þau skulu fá.

Börn og unglingar á aldrinum 6 til 17 ára eiga að fá einn skammt.

Mikilvægt er að fylgja leiðbeiningum frá lækni/hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi svo barnið ljúki við allar bólusetningar.

Ef þú gleymir að fara til læknis/hjúkrunarfræðings á tilsettum tíma skaltu ráðfæra þig við lækni/hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

### Fullorðnir

Fullorðnir eiga að fá einn stakan skammt.

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi frá því ef þú hefur áður fengið bólusetningu gegn pneumokokkum.

Leitið til læknis/hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Prevenar 13.

### Sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar sem taldir eru vera í aukinni hættu á að fá pneumokokkasýkingar (s.s. einstaklingar með sigðfrumublóðleysi eða HIV-sýkingu), þ.m.t. þeir sem hafa áður verið bólusettir með 23-gildu pneumokokkafjölsýkrubóluefni, mega fá a.m.k. einn skammt af Prevenar 13.

Einstaklingar sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu geta fengið þrjár inndælingar þar sem sú fyrsta skal gefin 3-6 mánuðum eftir ígræðsluna og a.m.k. 1 mánuður líður á milli skammta.

Mælt er með því að fjórða inndælingin (örvunarskammtur) sé gefin 6 mánuðum eftir þriðju inndælingu.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll bóluefni getur Prevenar 13 valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Eftirfarandi eru aukaverkanir sem skráðar hafa verið vegna Prevenar 13 hjá ungbörnum og börnum (6 vikna til 5 ára):**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Minnkuð matarlyst
- Hiti; pírtingur; verkur, eymsli, roði, þroti eða herslismyndun á stungustað; syfja; órólegur svefn
- Roði, hersli, þroti á stungustað, 2,5 cm-7,0 cm í þvermál (eftir örvunarskammt og hjá eldri börnum [á aldrinum 2 til 5 ára])

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Uppköst; niðurgangur
- Hiti, hærri en 39°C; eymsli á stungustað sem trufla hreyfanleika, roði, hersli, þroti á stungustað, 2,5 cm-7,0 cm í þvermál (eftir fyrstu sprautulotuna)
- Útbrot

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Krampar (eða flog), þ.m.t. hitakrampar
- Útbrot (ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot)
- Roði, þroti eða herslismyndun á stungustað sem er meira en 7 cm í þvermál; grátur

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 1.000 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Yfirlið eða ástand sem líkist losti (máttleysi með lítilli svörun við áreiti)
- Ofnæmisviðbrögð, þ. á m. þroti í andliti og/eða vörum, öndunarerfiðleikar

**Eftirfarandi aukaverkanir sem skráðar hafa verið vegna Prevenar 13 hjá börnum og unglingum (á aldrinum 6 til 17 ára):**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Minnkuð matarlyst
- Pírtingur; verkur, eymsli, roði, eða hersli á stungustað; svefnhöfgi; órólegur svefn; eymsli á stungustað sem skerða hreyfigetu

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Höfuðverkur
- Uppköst; niðurgangur
- Útbrot (ofsakláði eða ofsakláðalík útbrot)
- Hiti

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá börnum og unglingum með HIV-sýkingu, sigðfrumublóðleysi eða sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu, fyrir utan höfuðverk, uppköst, niðurgang, hita, þreytu, liðverki og vöðvaverki sem voru mjög algengar aukaverkanir.

Hjá börnum sem eru fædd löngu fyrir tímenn (á 28. viku meðgöngu eða fyrr) getur liðið óeðlilega langur tími milli andardráttu, í 2-3 daga eftir bólusetninguna.

### **Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram við notkun Prevenar 13 hjá fullorðnum:**

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir fleiri en 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Minnkuð matarlyst; höfuðverkur; niðurgangur; uppköst (hjá 18 til 49 ára)
- Kuldahrollur; þreyta; útbrot; verkur, roði, bólga, herslismyndun eða eymsli á stungustað sem truflar hreyfigetu handlegg (slæmur verkur eða eymsli á stungustað hjá 18 til 39 ára og alvarleg skerðing á hreyfigetu hjá 18-39 ára)
- Versnun verkja eða tilkoma nýrra verkja í liðamótum, versnun eða tilkoma nýrra verkja í vöðvum
- Hiti (hjá 18 til 29 ára)

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 10 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Uppköst (hjá 50 ára og eldri); hiti (hjá 30 ára og eldri)

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir eftir allt að 1 af hverjum 100 skömmtum af bóluefninu) eru:

- Ógleði
- Ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi), þ. á m. þroti í andliti og/eða vörum, öndunarerfiðleikar
- Bólgnir eitlar eða kirtlar (eitlastækkun) nálægt stungustað, t.d. í handarkrika

Tíðni aukaverkana var svipuð hjá fullorðnum með HIV-sýkingu, nema að hiti og uppköst voru mjög algeng og ógleði algeng.

Hjá fullorðnum sem gengist hafa undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu komu fram svipaðar aukaverkanir, en þó var tíðnin mjög algeng fyrir hita og uppköst.

### **Eftirfarandi aukaverkanir hafa auk þess komið fram við notkun Prevenar 13 eftir markaðssetningu bóluefnisins:**

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð þ.m.t. lost (blóðþrýstingsfall); ofsabjúgur (þroti í vörum, andliti eða koki)
- Útbrot (ofsakláði), roði og erting (húðbólga) og kláði á stungustað; roði
- Eitlastækkunir nálægt stungustaðnum, t.d. í handarkrika eða nára
- Útbrot sem valda rauðum skellum ásamt kláða (regnbogaroði).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef vart verður aukaverkana hjá þér eða barni þínu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Prevenar 13

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Eftir fyrstu notkun má geyma lyfið í kæliskáp í að hámarki 28 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Prevenar 13 inniheldur

Virku innihaldsefni eru fjölsykrungar samtengdir við CRM<sub>197</sub> sem samanstanda af:

- 2,2 µg af fjölsykrungum af sermisgerðum 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg af fjölsykrungum af sermisgerð 6B.

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 32 µg CRM<sub>197</sub> flutningsprótein, aðsogað á álfosfat (0,125 mg af áli).

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, succinic sýra, polysorbat 80, 2-fenoxýetanól og vatn fyrir stungulyf.

### Útlit Prevenar 13 og pakkningastærðir

Bóluefnið er hvítt stungulyf, dreifa, sem er afgreitt í fjölskammtailáti (4 x 0,5 ml skammtar). Pakkningastærðir með 1, 5, 10, 25 og 50 hettuglösom. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgía

Framleiðandi ábyrgur fyrir lokasamþykkt:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf: +34914909900

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)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  
Sími: +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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

Við geymslu getur myndast hvítt botnfall og tær lausn sem flýtur ofan á. Þetta eru ekki merki um skemmdir.

Skoðið bóluefnið með tilliti til agna og annarra eðlislegra breytinga áður en það er notað. Notið ekki bóluefnið ef það er ekki eins og það á að vera.

Hristið vel fyrir notkun til þess að fá einsleita hvíta dreifu.

Gefið allan skammtinn.

Prevenar 13 er eingöngu ætlað til inndælingar í vöðva. Ekki má gefa bóluefnið í æð.

Prevenar 13 má ekki blanda öðrum bóluefnum í sömu sprautu.

Prevenar 13 má gefa á sama tíma og önnur ungbarnabóluefni, en nota skal aðra stungustaði.

Prevenar 13 má gefa fullorðnum 50 ára og eldri á sama tíma og þrígilt eða fjórgilt óvirkjað influensubóluefni.

Eftir fyrstu notkun má geyma lyfið í kælikáp í að hámarki 28 daga.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.