

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prevenar 13 injekcinė suspensija

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (13-valentė, adsorbuota)

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 dozėje (0,5 ml) yra

1 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
3 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
4 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
5 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
6A <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
6B <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	4,4 mikrogramo
7F <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
9V <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
14 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
18C <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
19A <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
19F <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
23F <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo

<sup>1</sup> Konjuguotas su CRM<sub>197</sub> baltymu nešikliu, adsorbuotas ant aliuminio fosfato.

1 dozėje (0,5 ml) yra maždaug 32 µg CRM<sub>197</sub> baltymo nešiklio ir 0,125 mg aliuminio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija.

Vakcina yra vienalytė balta suspensija.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Kūdikių, vaikų ir paauglių nuo 6 savaičių iki 17 metų amžiaus aktyviajai imunizacijai nuo *Streptococcus pneumoniae* sukeltos invazinės ligos, plaučių uždegimo ir ūminio vidurinės ausies uždegimo.

18 metų amžiaus ir vyresnių suaugusiųjų bei senyvo amžiaus žmonių aktyviajai imunizacijai nuo *Streptococcus pneumoniae* sukeltos invazinės ligos ir pneumonijos.

Informaciją apie apsaugą nuo specifinių pneumokokų serotipų žr. 4.4 ir 5.1 skyriuose.

Prevenar 13 vartojimas turi būti paremtas oficialiomis rekomendacijomis, atsižvelgiant į invazinės ligos ir pneumonijos riziką, esančią skirtingoms amžiaus grupėms, kitus esančius susirgimus bei skirtingą serotipų epidemiologiją įvairiuose geografiniuose regionuose.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skiepijimo Prevenar 13 planas turi būti paremtas oficialiomis rekomendacijomis.

### Dozavimas

#### Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Rekomenduojama kūdikiams, kuriems buvo sušviršta pirmoji Prevenar 13 dozė, baigti skiepijimo kursą naudojant Prevenar 13.

#### Nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių amžiaus kūdikiai

##### *Trijų dozių pirminis kursas*

Rekomenduojamą skiepijimo kursą sudaro keturios dozės po 0,5 ml. Pirminį kūdikių skiepijimo kursą sudaro trys dozės; pirmoji dozė paprastai skiriama 2 mėnesių kūdikiui, tarp skiepijimų turi būti bent 1 mėnesio pertrauka. Pirmąją dozę galima skirti kūdikiams nuo šešių savaičių. Ketvirtąją (imunizaciją sustiprinančią) dozę rekomenduojama skirti nuo 11 iki 15 mėnesių vaikams.

##### *Dviejų dozių pirminis kursas*

Taip pat, kai Prevenar 13 yra skiriamas kaip įprastos kūdikių imunizacijos programos dalis, galima taikyti trijų dozių po 0,5 ml režimą. Pirmąją dozę galima skirti nuo 2 mėnesių amžiaus, antrąją dozę skiriant praėjus 2 mėnesiams. Trečiąją (imunizaciją sustiprinančią) dozę rekomenduojama skirti nuo 11 iki 15 mėnesių vaikams (žr. 5.1 skyrių).

#### Neišnešioti kūdikiai (< 37 savaičių nėštumo)

Neišnešiotiems kūdikiams rekomenduojamą imunizacijos kursą sudaro keturios dozės, kiekviena po 0,5 ml. Pradinį kūdikių kursą sudaro trys dozės, pirmoji skiriama sulaukus 2 mėnesių amžiaus, po to tarp dozių turi būti ne mažesnis kaip 1 mėnesio intervalas. Pirmoji dozė gali būti skiriama sulaukus mažiausiai šešių savaičių amžiaus. Ketvirtąją (sustiprinančią) dozę rekomenduojama skirti tarp 11 ir 15 mėnesio amžiaus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### ≥ 7 mėnesių neskiepyti kūdikiai ir vaikai

##### *7–11 mėnesių kūdikiai*

Dvi dozės po 0,5 ml, darant tarp jų bent 1 mėnesio pertrauką. Trečioji dozė rekomenduojama antraisiais gyvenimo metais.

##### *12–23 mėnesių vaikai*

Dvi dozės po 0,5 ml, darant tarp jų bent 2 mėnesių pertrauką (žr. 5.1 skyrių).

##### *2–17 metų vaikai ir paaugliai*

Viena vienkartinė 0,5 ml dozė.

#### Prevenar 13 skiepijimo planas anksčiau Prevenar (7-valente) skiepytiems kūdikiams ir vaikams (*Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ir 23F serotipai)

Prevenar 13 sudėtyje yra tų pačių 7 serotipų, kurie įeina ir į Prevenar sudėtį, naudojančių tą patį baltymą nešiklį CRM<sub>197</sub>.

Kūdikius ir vaikus, kurie buvo pradėti skiepyti Prevenar, galima pradėti skiepyti Prevenar 13 bet kuriuo skiepavimo plano metu.

*Maži vaikai (12-59 mėnesių), kuriems užbaigtas visas vakcinacijos Prevenar (7-valente vakcina) kursas*

Mažiesiems vaikams, kurie laikomi užbaigę visą vakcinacijos kursą Prevenar (7-valente vakcina), reikia suleisti vieną 0,5 ml Prevenar 13 dozę imuniniam atsakui į 6 papildomus serotipus sukelti. Šią Prevenar 13 dozę reikia suleisti praėjus ne mažiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios Prevenar (7-valentės vakcinos) dozės (žr. 5.1 skyrių).

*5–17 metų vaikai ir paaugliai*

Vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 17 metų galima vartoti vienkartinę Prevenar 13 dozę, jeigu anksčiau jie buvo paskiepyti viena arba daugiau Prevenar dozių. Šią Prevenar 13 dozę reikia suleisti praėjus ne mažiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios Prevenar (7-valentės) dozės (žr. 5.1 skyrių).

18 metų ir vyresni bei senyvi suaugusieji

Viena vienkartinė dozė.

Revakcinacijos poreikis vėlesne Prevenar 13 doze neįrodytas.

Nepaisant, ar anksčiau buvo skiepyta pneumokokine vakcina ar ne, jeigu nusprendžiama, kad tinka vartoti 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, pirmiausia turėtų būti suleista Prevenar 13 (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Ypatingos pacientų grupės

Asmenys, kuriems yra kitų būklių, dėl kurių gali pasireikšti invazinės pneumokokinės ligos pavojus (pvz., sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga ar ŽIV infekcija), įskaitant anksčiau paskiepytus viena ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozėmis, gali gauti bent vieną Prevenar 13 dozę (žr. 5.1 skyrių).

Asmenims, kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas (HKLP), rekomenduojamą imunizacijos kursą sudaro keturios Prevenar 13 dozės, kiekviena po 0,5 ml. Pirminį kursą sudaro trys dozės; pirmoji skiriama nuo HKLP praėjus 3–6 mėn. ir tarp dozių daroma ne mažesnė kaip 1 mėnesio pertrauka. Ketvirtąją (sustiprinamąją) dozę rekomenduojama skirti nuo trečiosios dozės praėjus 6 mėnesiams (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vakciną reikia leisti į raumenis. Rekomenduojama vakciną leisti į kūdikių šlaunies šoninę-priekinę sritį (šoninį platusį raumenį) arba į vaikų ir suaugusiųjų žasto deltinį raumenį.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba difterijos toksoidams.

Skiepimą Prevenar 13, kaip ir kitomis vakcinomis, reikėtų atidėti asmenims, kurie serga ūminėmis ligomis, sukeliančiomis sunkų karščiavimą. Tačiau esant lengvai infekcijai, pvz., peršalimui, skiepimo atidėti nereikėtų.

### **4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės**

Prevenar 13 švirkšti į kraujagyslę negalima.

Kaip ir leidžiant kitas vakcinas, visuomet turi būti atitinkamai pasiruošta gydymui ir priežiūrai tuo atveju, jei suleidus vakciną atsirastų retai pasitaikanti anafilaksinė reakcija.

Šios vakcinas kaip injekcijos į raumenis negalima skirti asmenims, kuriems yra trombocitopenija ar kitų kraujo krešėjimo sutrikimų. Tačiau, gali būti skiriama kaip poodinė injekcija, jeigu laukiama nauda būtų akivaizdžiai didesnė nei injekcijos pavojus (žr. 5.1 skyrių).

Prevenar 13 apsaugo tik nuo vakcinoje esančių *Streptococcus pneumoniae* serotipų, tačiau neapsaugo nuo kitų mikroorganizmų, sukeliančių invazines ligas, plaučių uždegimą ar vidurinės ausies uždegimą. Prevenar 13, kaip ir kitos vakcinas, gali neapsaugoti nuo pneumokokinės ligos visų vakcinuojamų asmenų. Jei reikia naujausios jūsų šalies epidemiologijos informacijos, kreipkitės į atitinkamą nacionalinę organizaciją.

Asmenims, kurių imuninis atsakas yra susilpnėjęs dėl imunitetą slopinančio gydymo, genetinio defekto, žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) infekcijos arba kitų priežasčių, gali pasireikšti silpnesnis antikūnų atsakas į aktyviają imunizaciją.

Saugumo ir imunogeniškumo duomenų yra ribotam kiekiui asmenų, sergančių pjautuvo pavidalo ląstelių liga, ŽIV infekcija arba kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas (žr. 5.1 skyrių). Nėra duomenų apie Prevenar 13 saugumą ir imunogeniškumą kitų specialių imunosupresinių grupių asmenims (pvz. kuriems yra piktybiniai navikai arba nefrozinis sindromas) ir jų skiepijimą reikia individualiai apsvarstyti.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Klinikinių tyrimų metu nustatytas Prevenar 13 imuninis atsakas į visus trylika vakcinas sudėtyje esančių serotipų. Imuninis atsakas į 3 serotipą po imunizaciją sustiprinančios dozės nebuvo didesnis nei po kūdikių skiepijimo kurso; šių 3 serotipo imuninės atminties skatinimo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Tiriamųjų su funkciniais antikūnais (OPA titrai  $\geq 1:8$ ) 1, 3 ir 5 serotipams procentinė dalis buvo didelė. Tačiau OPA titrų geometrinis vidurkis buvo mažesnis už kiekvieno iš likusių papildomų vakcinas serotipų titrus; šių apsaugos veiksmingumo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Negausūs duomenys parodė, kad 7-valentė Prevenar (trijų dozių pirminis kursas) sukelia pakankamą imuninį atsaką pjautuvine mažakraujyste sergantiems kūdikiams, o saugumo profilis jiems buvo panašus į nepadidėjusios rizikos grupių (žr. 5.1 skyrių).

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams reikia skirti pagal amžių tinkamą skiepijimo Prevenar 13 kursą (žr. 4.2 skyrių). Pneumokokinė konjuguota vakcina nepakeičia 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinas vartojimo  $\geq 2$  metų vaikams, kurie serga ligomis (pjautuvine mažakraujyste, asplenija, ŽIV infekcija, lėtinėmis ligomis ar imuniteto nepakankamumu), dėl kurių jiems yra padidėjusi rizika susirgti *Streptococcus pneumoniae* sukeliama invazine liga. Jei rekomenduojama,  $\geq 24$  mėnesių vaikai, kuriems yra didelė rizika susirgti ir kurie jau buvo skiepyti Prevenar 13, turi vartoti 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną. Tarp 13-valentės pneumokokinės konjuguotos vakcinas (Prevenar 13) ir 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinas vartojimo turi būti daroma ne trumpesnė kaip 8 savaičių pertrauka. Duomenų, rodančių, ar anksčiau Prevenar 13 neskiepytų ar skiepytų vaikų skiepijimas 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina gali sąlygoti mažą imuninį atsaką į tolesnes Prevenar 13 dozes, nėra.

Skiriant pirminį imunizacijos kursą labai neišnešiotiems kūdikiams (gimusiems  $\leq 28$  nėštumo savaitę) ir ypač tiems, kuriems yra buvęs kvėpavimo nepakankamumas, reikia atsižvelgti į galimą apnėjos riziką ir būtinybę 48–72 val. stebėti kvėpavimą. Kadangi vakcinacijos nauda šioje kūdikių grupėje yra

didelė, nereikia vakcinacijos sulaukyti arba atidėti.

Taip pat manoma, kad vakcinos serotipai nuo vidurinės ausies uždegimo apsaugo mažiau nei nuo invazinių ligų. Kadangi vidurinės ausies uždegimą sukelia ne tik vakcinoje esantys pneumokokų serotipai, bet ir daug kitų mikroorganizmų, tikėtina apsauga nuo visų vidurinės ausies uždegimų yra nedidelė (žr. 5.1 skyrių).

Prevenar 13 skiriamas kartu su Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), febrilinių reakcijų dažnis būna panašus į nustatytą vartojant Prevenar (7-valentę vakciną) kartu su Infanrix hexa (žr. 4.8 skyrių). Prevenar 13 skiriamas kartu su Infanrix hexa, dažniau buvo pranešta apie traukulių (su karščiavimu arba be jo) bei hipotonijos ir susilpnėjusio atsako epizodo (angl. *hypotonic hyporesponsive episode*, HHE) atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia pradėti karščiavimą mažinantį gydymą pagal patvirtintas vietines rekomendacijas vaikams, kurie serga ligomis su traukulių priepuoliais arba kuriems anksčiau yra buvę traukulių priepuolių dėl karščiavimo, taip pat visiems vaikams, kurie Prevenar 13 vartoja kartu su vakcinomis, kuriose yra ląstelinio kokliušo komponento.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Prevenar 13 galima skirti kartu su šiais vakcinų antigenais, kaip vienvaiventes arba kombinuotas vakcinas: nuo difterijos, stabligės, neląsteline arba ląsteline kokliušo, b tipo *Haemophilus influenzae*, inaktyvinta poliomielite, hepatito B (su Infanrix hexa susijusių rekomendacijų pateikta 4.4 skyriuje), meningokokine C serogrupės vakcinomis, vakcinomis nuo tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių ir nuo rotavirusų.

Laikotarpiu nuo 12 iki 23 mėnesių amžiaus Prevenar 13 taip pat galima skirti kartu su polisacharidine meningokokų A, C, W ir Y serogrupių vakcina, konjuguota su stabligės toksoidu, vaikams, kuriems atitinkamas pirminis skiepijimas atliktas naudojant Prevenar 13 (pagal vietos rekomendacijas).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką atlikto klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad įvertinus profilaktinio antipiretikų (ibuprofeno ir paracetamolio) vartojimo poveikį imuniniam atsakui į Prevenar 13 kartu vartojamas, ar pavartotas tą pačią vakcinacijos dieną, paracetamolis gali sumažinti imuninį atsaką į Prevenar 13 po kūdikių skiepijimo kurso. Atsakas į imunizaciją sustiprinančią dozę 12 mėnesių kūdikiams nepakito. Šio pastebėjimo klinikinė reikšmė nėra žinoma.

##### 6–17 metų vaikai ir paaugliai

Duomenų apie vartojimą kartu su kitomis vakcinoms šiuo metu nėra.

##### 18–49 metų suaugusieji

Duomenų apie vartojimą kartu su kitomis vakcinomis nėra.

##### 50 metų ir vyresni suaugusieji

Prevenar 13 galima vartoti kartu su sezonine trivalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (TIV).

Du tyrimai, kurie buvo atlikti su 50-59 metų bei 65 metų ir vyresniais suaugusiaisiais, parodė, kad Prevenar 13 galima vartoti kartu su trivalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (TIV). Atsakas į visus tris TIV esančius antigenus buvo panašus vartojant vieną TIV arba vartojant ją kartu su Prevenar 13.

Kai Prevenar 13 buvo vartojamas kartu su TIV, imuninis atsakas į Prevenar 13 buvo silpnesnis, nei atsakas, kai Prevenar 13 buvo vartojamas vienas, tačiau ilgalaikio poveikio cirkuliuojančių antikūnų kiekiui nebuvo.

Per trečią 50–93 metų amžiaus suaugusių pacientų tyrimą nustatyta, kad Prevenar 13 galima vartoti kartu su sezonine keturvalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (KIVG). Imuninis atsakas į visas keturias KIVG padermes buvo ne blogesnis, kai Prevenar 13 buvo vartojamas kartu su KIVG, palyginti su atvejais, kai KIVG vartota viena.

Imuninis atsakas į Prevenar 13 buvo ne blogesnis, kai Prevenar 13 buvo vartotas kartu su KIVG, palyginti su atvejais, kai Prevenar 13 vartotas vienas. Kaip ir vartojant kartu su trivalentėmis vakcinomis, imuninis atsakas į kai kuriuos pneumokokinius serotipus buvo blogesnis vartojant abi vakcinas kartu.

Vartojimas kartu su kitomis vakcinomis nebuvo tirtas.

Skirtingos injekcinės vakcinos visada turi būti suleistos į skirtingas vakcinacijos vietas.

Prevenar 13 vartojimas kartu su 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina nebuvo tirtas. Klinikiniuose tyrimuose pavartojus Prevenar 13 praėjus vieneriems metams po skiepijimo 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, imuninis atsakas buvo silpnesnis į visus serotipus, palyginti su atsaku, kuris pasireiškė pavartojus Prevenar 13 asmenims, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie pneumokokinės 13-valentės konjuguotos vakcinos vartojimą nėštumo metu nėra. Prevenar 13 reikia vengti vartoti nėštumo metu.

##### Žindymas

Nežinoma, ar pneumokokinė 13-valentė konjuguota vakcina išsiskiria į motinos pieną.

##### Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Prevenar 13 gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Visgi, kai kurie iš poveikių, paminėtų 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“, gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ar naudotis mechanizmais.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gautų pranešimų dažnio analizė rodo, kad Prevenar 13 vartojant kartu su Infanrix hexa, traukulių (su karščiavimu arba be jo) ir HHE rizika gali padidėti, palyginti su būnančia vartojant vien Prevenar 13.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų metu arba po vakcinos pateikimo į rinką visose amžiaus grupėse, yra išvardytos šiame skyriuje pagal organų sistemų klases mažėjančio dažnio ir sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

## Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Vakcinos saugumas buvo vertinamas atliekant kontroliuojamuosius klinikinius tyrimus, kuriuose pirmojo skiepavimo metu 4 429 sveikiems kūdikiams nuo 6 savaičių amžiaus buvo skirtos 14 267 dozės, o 11-16 mėnesių vaikams buvo skirta imunizaciją sustiprinanti dozė. Visų kūdikių tyrimų metu Prevenar 13 buvo vartojama kartu su kitomis įprastomis vaikams skirtomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių).

Taip pat buvo vertinamas vartojimo saugumas 354 anksčiau neskiepytiems (nuo 7 mėnesių iki 5 metų amžiaus) vaikams.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų buvo reakcijos vakcinacijos vietoje, karščiavimas, dirglumas, sumažėjęs apetitas bei pailgėjęs ir (arba) sutrumpėjęs miegas.

Klinikinio tyrimo, kurio metu kūdikiai buvo paskiepyti 2, 3 ir 4 gyvenimo mėnesiais, duomenimis, pranešimai apie kūdikių, paskiepytų Prevenar (7-valente vakcina) kartu su Infanrix hexa, karščiavimą  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (nuo 28,3 % iki 42,3 %) buvo dažnesni nei pranešimai apie kūdikių, paskiepytų viena Infanrix hexa, karščiavimą (nuo 15,6 % iki 23,1 %). Po revakcinacijos dozės 12-15 gyvenimo mėnesiais kūdikiams, paskiepytiems Prevenar (7-valente vakcina) tuo pačiu laiku su Infanrix hexa, karščiavimas  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pasireiškė 50,0 %, palyginus su 33,6 % kūdikiams, paskiepytiems viena Infanrix hexa. Šios reakcijos dažniausiai buvo vidutinio sunkumo ( $39^{\circ}\text{C}$  arba mažiau) ir trumpalaikės.

Pirminio skiepavimo Prevenar 13 kurso metu reakcijos vakcinacijos vietoje vyresniems kaip 12 mėnesių vaikams pasireiškė dažniau nei kūdikiams.

### *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu*

Klinikinių tyrimų metu Prevenar 13 ir Prevenar saugumo profilis buvo panašus. Toliau pateiktas Prevenar 13 klinikinių tyrimų metu nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnis.

### Imuninės sistemos sutrikimai

Retas: padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant veido edemą, dispneją, bronchų spazmus.

### Nervų sistemos sutrikimai

Nedažnas: traukuliai (įskaitant traukulius dėl karščiavimo).

Retas: hipotonijos ir sumažėjusio atsako epizodas.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas: sumažėjęs apetitas.

Dažnas: vėmimas, viduriavimas.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas: išbėrimas.

Nedažnas: dilgėlinė arba į dilgėlinę panašus išbėrimas.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: karščiavimas; dirglumas; bet kokie eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas ar



skausmas ir (arba) jautrumas prisilietimui vakcinacijos vietoje; mieguistumas; blogas miegas.

2,5 cm – 7,0 cm eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas vakcinacijos vietoje (po imunizaciją sustiprinančios dozės ir vyresniems [2–5 metų] vaikams).

Dažnas: > 39 °C karščiavimas, judėjimo pasunkėjimas vakcinacijos vietoje (dėl skausmo); 2,5 cm – 7,0 cm eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas vakcinacijos vietoje (po kūdikiams skirtu skiepijimo kurso).

Nedažnas: > 7,0 cm eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas vakcinacijos vietoje; verksmas.

#### *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos po Prevenar 13 patekimo į rinką*

Nors šių nepageidaujamų reakcijų į vaistą Prevenar 13 klinikinių tyrimų metu kūdikiams ir vaikams nenustatyta, toliau nurodytos reakcijos laikomos Prevenar 13 būdingomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą, nes apie jas buvo pranešta po vakcinos patekimo į rinką. Kadangi duomenys apie šias reakcijas buvo gauti remiantis savanoriškais pranešimais, jų dažnio nustatyti neįmanoma ir todėl dažnis laikomas nežinomu.

#### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai retas: limfadenopatija (lokalizuota vakcinacijos vietos srityje).

#### Imuninės sistemos sutrikimai

Retas: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką; angioedema.

#### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai retas: daugiaformė eritema.

#### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Retas: dilgėlinė vakcinacijos vietoje; dermatitas vakcinacijos vietoje; niežėjimas vakcinacijos vietoje; raudonis.

#### Papildoma informacija apie specialias populiacijas

Apnėja labai neišnešiotiems kūdikiams (≤ 28 nėštumo savaičių) (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų

Buvo įvertintas saugumas 592 vaikams ir paaugliams (294 vaikams nuo 5 iki 10 metų, anksčiau paskiepytiems bent viena Prevenar doze ir 298 vaikams nuo 10 iki 17 metų, kurie nebuvo skiepyti pneumokokine vakcina).

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų

#### Nervų sistemos sutrikimai

Dažnas: galvos skausmai.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas: apetito sumažėjimas.

Dažnas: vėmimas, viduriavimas.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas: išbėrimas, dilgėlinė arba į dilgėlinę panašus išbėrimas.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: irzlumas, bet koks paraudimas vakcinės suleidimo vietoje, sukietėjimas ar patinimas arba skausmas ar skausmingumas, somnolencija, bloga miego kokybė, skausmingumas vakcinės suleidimo vietoje (įskaitant judesių sutrikimą).

Dažnas: karščiavimas.

Kiti nepageidaujami reiškiniai, kurie anksčiau buvo stebėti kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų irgi gali būti priskirti šiai amžiaus grupei, bet nebuvo stebėti šio tyrimo metu greičiausiai dėl mažo imties dydžio.

### Papildoma informacija apie ypatingų grupių pacientus

Vaikams ir paaugliams, kurie serga pjautuvo pavidalo ląstelių liga, kuriems yra ŽIV infekcija arba kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, išskyrus tai, kad labai dažnai pasireiškė galvos skausmas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, nuovargis, sąnarių skausmas ir mialgija.

### 18 metų ir vyresni bei senyvi suaugusieji

Saugumas buvo įvertintas 7 klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 91 593 suaugusieji nuo 18 iki 101 metų. Prevenar 13 buvo suleista 48 806 suaugusiesiems: 2 616 (5,4 %) buvo 50–64 metų ir 45 291 (92,8 %) buvo 65 metų ir vyresni. Atliekant vieną iš septynių tyrimų buvo įtraukta 18–49 metų amžiaus suaugusiųjų, kurie buvo paskiepyti Prevenar 13 ir anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, grupė (n = 899). Tarp Prevenar 13 paskiepytųjų tiriamųjų 1 916 suaugusiųjų ne anksčiau kaip prieš 3 metus prieš tiriamąją vakcinaciją buvo paskiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina ir 46 890 tiriamųjų nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina.

Sumažėjusio nepageidaujamų reakcijų dažnio tendencija siejama su vyresniu amžiumi; apie pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas vyresniems nei 65 metų amžiaus suaugusiesiems (nepaisant to, ar anksčiau buvo ar nebuvo skiepyti pneumokokine vakcina) buvo pranešama rečiau, nei apie jaunesniems suaugusiesiems pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujamos reakcijos dažniausiai pasireiškė jauniausio amžiaus (18–29 metų amžiaus) suaugusiesiems.

Apskritai dažnio kategorijos visose amžiaus grupėse buvo panašios, išskyrus vėmimą, kuris 18–49 metų amžiaus suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai ( $\geq 1/10$ ), o kitose amžiaus grupėse pasireiškė dažnai (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), ir karščiavimą, kuris 18–29 metų suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai, o kitose amžiaus grupėse pasireiškė dažnai. Stiprus skausmas / jautrumas vakcinacijos vietoje ir sunkus rankų judesių ribotumas 18–39 metų suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai, o kitose amžiaus grupėse pasireiškė dažnai.

### *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu*

Šešiuose tyrimuose 14 parų ir viename tyrime 7 paras po kiekvienos vakcinacijos kiekvieną dieną buvo registruojamos lokalias reakcijos ir sisteminiai reiškiniai. Šie dažniai yra apskaičiuoti pagal nepageidaujamas reakcijas, kurios buvo vertintos Prevenar 13 klinikinių tyrimų su suaugusiaisiais metu.

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažnas:          apetito sumažėjimas.

### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažnas:          galvos skausmas.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas:          viduriavimas; vėmimas (18–49 metų amžiaus suaugusiesiems).

Dažnas:               vėmimas (50 metų amžiaus ir vyresniems suaugusiesiems).

Nedažnas:             pykinimas.

### Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažnas:             padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant veido edemą, dusulį, bronchų spazmą.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažnas:         išbėrimas.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas:         šaltkrėtis, nuovargis, paraudimas vakcinacijos vietoje, sukietėjimas / patinimas vakcinacijos vietoje, skausmas ar skausmingumas vakcinacijos vietoje (stiprus skausmas ar jautrumas vakcinacijos vietoje 18–39 metų amžiaus suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai), rankų judesių ribotumas (sunkus rankų judesių ribotumas 18–39 metų suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai).

Dažnas:               karščiavimas (18–29 metų amžiaus suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai).

Nedažnas:             limfadenopatija, apsiribojanti vakcinacijos vietos sritimi.

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai dažnas:         artralgija, mialgija.

Apskritai jokių reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumų vartojant Prevenar 13 suaugusiesiems, anksčiau paskiepytiems pneumokokine polisacharidine vakcina, nebuvo pastebėta.

### **Papildoma informacija apie ypatingų grupių pacientus**

Suaugusiesiems, sergantiems ŽIV infekcija, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, išskyrus tai, kad labai dažnai pasireiškė karščiavimas bei vėmimas ir dažnai pykinimas.

Suaugusiesiems, kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, išskyrus tai, kad labai dažnai pasireiškė karščiavimas ir vėmimas.

Prevenar 13 vartojant kartu su trivalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (TIV), buvo pastebėtas kai kurių sisteminių reakcijų padažnėjimas, palyginti su vienos TIV vartojimu (galvos skausmas, šaltkrėtis, išbėrimas, apetito sumažėjimas, artralgija ir mialgija) arba vienos Prevenar 13 vartojimu (galvos skausmas, nuovargis, šaltkrėtis, apetito sumažėjimas ir artralgija).

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Kadangi Prevenar 13 tiekiamas užpildytame švirkšte, perdozavimas nėra tikėtinas. Vis dėlto buvo pranešta apie Prevenar 13 perdozavimo kūdikiams ir vaikams atvejus, kai vėlesnės dozės buvo vartojamos darant mažesnę pertrauką po ankstesnės dozės nei rekomenduojama. Perdozavimo atveju dažniausiai buvo nustatyti tie patys nepageidaujami reiškiniai, kaip ir vartojant dozes pagal rekomenduojamą vaikų skiepijimo Prevenar 13 planą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vakcinos, pneumokokinės vakcinos, ATC kodas – J07AL02.

Prevenar 13 sudėtyje yra 7 pneumokokiniai kapsuliniai polisacharidai, kurie yra Prevenar sudėtyje (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), ir 6 papildomi polisacharidai (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), iš kurių visi yra konjuguoti su CRM<sub>197</sub> baltymu nešikliu.

#### Ligos našta

##### *Kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų*

Remiantis prieš Prevenar atsiradimą Europoje atliktais serotipų stebėjimais, nustatyta, kad Prevenar 13 apima 73–100 % (priklausomai nuo šalies) serotipų, sukeliančių invazinę pneumokokinę ligą (IPL) jaunesniems kaip 5 metų vaikams. Šioje amžiaus grupėje 1, 3, 5, 6A, 7F ir 19A serotipai, priklausomai nuo šalies, tirta laikotarpio ir Prevenar vartojimo, sudaro nuo 15,6 % iki 59,7 % invazinių ligų.

Ūminis vidurinės ausies uždegimas (VAU) yra dažna vaikų liga, kurios etiologija gali būti įvairi. Bakterijos gali sukelti 60–70 % klinikinių VAU epizodų. *S. pneumoniae* yra viena iš dažniausių bakterinės VAU sukėlėjų visame pasaulyje.

Nustatyta, kad Prevenar 13 apima virš 90 % serotipų, sukeliančių antimikrobiniais vaistiniams preparatams atsparią IPL.

##### *Vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų*

Pneumokokų sukeltos ligos dažnis vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų yra mažas, vis dėlto sergamumo ir mirtingumo rizika yra didesnė tiems pacientams, kurie kartu serga kitomis gretutinėmis ligomis.

##### *18 metų ir vyresni bei senyvi suaugusieji*

Suaugusiesiems pneumokokinė liga dažniausiai kliniškai pasireiškia pneumonija.

Visuomenėje įgytos pneumonijos (VĮP) ir IPL atvejų skirtingose Europos šalyse užregistruojama nevienodai. Sergamumas šiomis ligomis padidėja sulaukus 50 metų, o dažniausiai serga  $\geq 65$  metų asmenys. Dažniausia VĮP priežastis yra *S. Pneumoniae* infekcija. Apskaičiuota, kad išsivysčiusiose šalyse ji sukelia apytikriai 30 % visų suaugusiųjų VĮP atvejų, kai reikia hospitalizacijos.

Suaugusiesiems IPL dažniausiai pasireiškia bakteremine pneumonija (apytikriai 80 % suaugusiesiems pasireiškiančios IPL atvejų), bakteremija be židinio ir meningitu.

Remiantis stebėjimų duomenimis Prevenar 13 pneumokokiniai serotipai gali sukelti 50–76 % (atsižvelgiant į šalį) suaugusiesiems pasireiškiančių IPL.

Rizika susirgti VĮP ir IPL taip pat padidėja suaugusiesiems, kurie turi lėtinių sveikatos sutrikimų, ypač sergantiems anatomine ar funkicine asplenijs, cukriniu diabetu, astma, lėtine kardiovaskuline, plaučių, inkstų ar kepenų liga ir didžiausia rizika yra tiems, kurių imuninė sistema nuslopinta piktybinės kraujos ligos ar ŽIV infekcijos.

#### Prevenar 13 imunogeniškumo klininiai tyrimai su kūdikiais, vaikais ir paaugliais

Prevenar 13 veiksmingumo apsaugant nuo IPL tyrimų neatlikta. Pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijas, potencialaus veiksmingumo apsaugant nuo IPL kūdikius ir mažus vaikus vertinimas buvo paremtas palyginimu imuninio atsako į septynis paplitusius serotipus, esančius Prevenar 13 ir Prevenar sudėtyje, kurių apsauginis veiksmingumas buvo patvirtintas (apie Prevenar (7-valentės) veiksmingumą kūdikiams ir vaikams žr. žemiau). Taip pat buvo vertinamas imuninis atsakas į 6 papildomus serotipus.

#### Imuninis atsakas po trijų dozių pirminio kurso kūdikiams

Daugelyje Europos šalių ir JAV atlikti klininiai tyrimai, taikant įvairius skiepavimo planus, įskaitant du randomizuotus ne mažesnio nei lyginamojo preparato veiksmingumo tyrimus (Vokietija, taikant 2, 3, 4 mėn. pirminį skiepavimo kursą [006] ir JAV, taikant 2, 4, 6 mėn. pirminį skiepavimo kursą [004]). Šiuose dviejuose tyrimuose pneumokokų serotipų imuninis atsakas buvo lyginamas taikant grupę ne mažesnio nei lyginamojo preparato veiksmingumo kriterijų: tiriamųjų, kurių antikapsulinių polisacharidų serotipams specifinis IgG serume  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  praėjus mėnesiui po pirminio kurso, procentinė dalis ir IgG geometrinės vidutinės koncentracijos (ELISA GVK) palyginimas; taip pat buvo lyginami funkcinų antikūnų titrai (OPA) tarp Prevenar 13 ir Prevenar skiepytų tiriamųjų. Tiriant šešis papildomus serotipus, šios vertės buvo palygintos su mažiausiu iš visų septynių bendrų serotipų atsaku Prevenar skiepytiems pacientams.

Tyrimo Nr. 006 ne mažesnio imuninio atsako palyginimų duomenys, remiantis kūdikių, kuriems susidarė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  antikapsulinių polisacharidų IgG antikūnų koncentracijos, dalimi, pateikti 1 lentelėje toliau. Tyrimo Nr. 004 rezultatai buvo panašūs. Prevenar 13 ne mažesnio veiksmingumo kriterijų (reagavusiųjų į gydymą, kuriems nustatyta 0,35  $\mu\text{g/ml}$ , procentinės dalies skirtumo tarp grupių apatinė 95 % PI riba buvo  $>-10$  %) nustatytas visiems 7 bendriems serotipams, išskyrus serotipą 6B tyrime Nr. 006 ir serotipus 6B ir 9V tyrime Nr. 004, kurie nežymiai neatitiko. Visi septyni serotipai atitiko iš anksto apibrėžtus ne mažesnio veiksmingumo kriterijus, taikomus IgG ELISA GVK. Skiepijant Prevenar 13, 7 bendrų serotipų antikūnų koncentracija buvo panaši, bet šiek tiek mažesnė nei skiepijant Prevenar. Šių skirtumų klinikinė reikšmė nežinoma.

Ne mažesnis veiksmingumas, remiantis kūdikių, kuriems susidarė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  antikūnų koncentracijos, dalimi ir IgG ELISA GMC palyginimu, nustatytas 6 papildomiems serotipams tyrime Nr. 006; kriterijus atitiko 5 iš 6 serotipų, išskyrus 3 serotipą, tyrime Nr. 004. Tiriant 3 serotipą, Prevenar 13 vartojusių tiriamųjų, kurių serume IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , procentinės dalys buvo 98,2 % (tyrimas Nr. 006) ir 63,5 % (tyrimas Nr. 004).

<b>1 lentelė. Tiriamųjų, kuriems po kūdikių skiepavimo kurso 3 dozės nustatyta <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> pneumokokinių antikapsulinių polisacharidų IgG antikūnų koncentracija, procentinė dalis (tyrimas Nr. 006)</b>			
<b>Serotipai</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282–285)</b>	<b>7-valentė Prevenar % (N=277–279)</b>	<b>Skirtumas (95 % PI)</b>
<b>7-valentės Prevenar serotipai</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>Papildomi Prevenar 13 serotipai</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)

\* Tyrimo Nr. 006 mažiausia atsako procentinė dalis nustatyta Prevenar serotipui 6B (87,1 %).

Klinikinių tyrimų Nr. 004 ir Nr. 006 metu nustatyti Prevenar 13 funkciniai antikūnai visiems 13 vakcinos serotipų. Tiriant 7 bendruosius serotipus, tiriamųjų, kurių funkcinio antikūno (OPA) titrai buvo  $\geq 1:8$ , procentinė dalis tarp grupių nesiskyrė. Tiriant kiekvieną iš septynių bendrųjų serotipų, tyrimuose Nr. 006 ir Nr. 004, praėjus mėnesiui po pirminio kurso, atitinkamai  $> 96$  % ir  $> 90$  % Prevenar 13 vartojusių tiriamųjų buvo pasiektas  $\geq 1:8$  OPA titras.

Tiriant kiekvieną iš 6 papildomų serotipų, tyrimuose Nr. 004/006 nuo 91,4 % iki 100 % paskiepytųjų Prevenar 13 nustatyti  $\geq 1:8$  OPA titrai praėjus mėnesiui po pirminio kurso. Funkcinių antikūnų (OPA) titrų geometrinis vidurkis 1, 3 ir 5 serotipams buvo mažesnis už kiekvieno iš kitų papildomų serotipų titrus; šių apsaugos veiksmingumo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

#### Imuninis atsakas po dviejų dozių pirminio kurso kūdikiams

Imunogeniškumas kūdikiams po dviejų dozių tirtas atliekant keturis klinikinius tyrimus. Kūdikių, kuriems praėjus vienam mėnesiui po antrosios dozės susidarė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  pneumokokinių antikapsulinių polisacharidų IgG koncentracija 11 iš 13 vakcinos serotipų, dalis siekė nuo 79,6 % iki 98,5 %. Ši antikūnų koncentracija 6B serotipui susidarė mažesnei kūdikių daliai (nuo 27,9 % iki 57,3 %) ir 23F (nuo 55,8 % iki 68,1 %) visuose tyrimuose, kuriuose buvo taikomas 2, 4 mėnesių režimas, palyginti su 58,4 % 6B serotipui ir 68,6 % 23F serotipui tyrime, kuriame buvo taikomas 3, 5 mėnesių režimas. Po papildomos dozės visų vakcinos serotipų, įskaitant 6B ir 23F, imuninis atsakas atitiko adekvatų atsaką skiriant dviejų dozių pirminį kursą. Jungtinėje Karalystėje atlikto tyrimo duomenimis, Prevenar ir Prevenar 13 atšakose po pirminio kurso dviejų ir keturių mėnesių kūdikiams bei po papildomos dozės 12 mėnesių kūdikiams funkcinio antikūno (OPA) atsakas buvo panašus visiems serotipams, įskaitant 6B ir 23F. Po kūdikių skiepavimo kurso Prevenar 13 skiepytųjų tiriamųjų, kurių OPA titrai buvo  $\geq 1:8$ , procentinė dalis buvo ne mažesnė kaip 87 %, po papildomos dozės – ne mažesnė kaip 93 %. OPA titrų geometrinis vidurkis 1, 3 ir 5 serotipams buvo mažesnis už kiekvieno iš kitų papildomų serotipų titrus; šių apsaugos veiksmingumo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

#### Atsakas į revakcinaciją po dviejų dozių ir trijų dozių pirminio kurso kūdikiams

Po imunizaciją sustiprinančios dozės visiems 13 serotipų antikūnų koncentracija, palyginti su lygiu iki imunizaciją sustiprinančios dozės, padidėjo. Antikūnų koncentracijos po imunizaciją sustiprinančios

dozės 12 serotipų buvo aukštesnės už koncentracijas, susidariusias po pirminio kurso kūdikiams. Šie duomenys rodo adekvatų atsaką (imunologinės atminties skatinimą). Imuninis atsakas į 3 serotipą po imunizaciją sustiprinančios dozės nebuvo didesnis nei po kūdikių skiepavimo kurso; šių 3 serotipo imuninės atminties skatinimo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Antikūnų atsakas į imunizaciją sustiprinančias dozes po dviejų arba trijų dozių pirminio kurso kūdikiams buvo panašus visiems 13 vakcinos serotipų.

Nuo 7 mėnesių iki 5 metų vaikams amžių atitinkantis išlyginamasis (*catch-up*) skiepavimo planas (aprašytas 4.2 skyriuje) sukėlė antikapsulinių polisacharidų IgG antikūnų atsaką kiekvienam iš 13 serotipų, kuris buvo bent panašus į pirminio trijų dozių kurso kūdikiams atsaką.

Antikūnų išlikimas ir imunologinė atmintis buvo įvertinti tyrimu, kuriame dalyvavo sveiki vaikai, kuriems buvo suleista vienkartinė Prevenar 13 dozė praėjus ne mažiau kaip 2 metams po pirminės vakcinacijos, kurios metu buvo suleistos arba 4 Prevenar dozės, arba kūdikiams buvo suleistos 3 Prevenar dozės, o vėliau 12-os mėnesių amžiuje buvo suleistas Prevenar 13, arba buvo suleistos 4 Prevenar 13 dozės.

Suleidus vienkartinę Prevenar 13 dozę vaikams 3,4 metų amžiuje, nepriklausomai nuo to, kokia vakcina (Prevenar ar Prevenar 13) jie buvo paskiepyti anksčiau, pasireiškė patikimas antikūnų atsakas ir į 7 bendrus serotipus, ir į papildomus 6 serotipus, esančius Prevenar 13 sudėtyje.

Pneumokokų sukeltų ligų stebėjimo duomenys, sukaupti per laikotarpį po Prevenar patekimo į rinką 2000 m., nerodo, kad imunitetas, įgytas paskiepijus Prevenar kūdikystėje, silpnėtų bėgant laikui.

#### Neišnešioti kūdikiai

Prevenar 13 saugumas ir imunogeniškumas buvo vertintas maždaug 100 per anksti gimusių kūdikių, skiriant ji 2, 3, 4 ir 12 mėnesiais (vidutinis apskaičiuotas nėštumo amžius [EGA] buvo 31 savaitė, nuo 26 iki 36 savaičių grupėje) ir palygintas su maždaug 100 laiku gimusių kūdikių (EGA vidurkis 39 savaitės, nuo 37 iki 42 savaičių grupėje).

Per anksti gimusių kūdikių ir laiku gimusių kūdikių imuninis atsakas buvo lyginamas pagal kūdikių, pasiekusių pneumokokinio polisacharido IgG surišančio antikūno koncentraciją  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  praėjus 1 mėnesiui po dozių serijos suleidimo kūdikiams, santyki, atliekant Prevenar 13 ir Prevenar imunogeniškumo palyginimą remtasi PSO rekomendacijomis.

Daugiau kaip 85 % neišnešiotų kūdikių grupėje pneumokokinio polisacharido IgG surišančio antikūno koncentracija buvo  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , praėjus 1 mėnesiui po dozių serijos suleidimo kūdikiams, išskyrus serotipus 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) ir 6B (72,7 %). Šių 3 serotipų neišnešiotų kūdikių, kurie reagavo į vakcinaciją, dalis buvo žymiai mažesnė, negu išnešiotų kūdikių. Praėjus vienam mėnesiui po dozės suleidimo pradėjusiam vaikščioti kūdikiui, kiekvienoje grupėje buvo >97% tiriamųjų, kurių antikūnų koncentracijos slenkstis buvo toks pat, išskyrus 3 serotipą (71% neišnešiotų kūdikių ir 79 % išnešiotų kūdikių). Nėra žinoma, ar neišnešiotų kūdikių organizme imunologinė atmintis pasireiškia visiems serotipams. Apskritai serotipo specifiniai IgGM GMC buvo žemesni neišnešiotų kūdikių nei išnešiotų.

Po dozių serijos suleidimo kūdikiams, išnešiotų ir neišnešiotų kūdikių OPA TGV buvo panašūs, išskyrus 5 serotipą, kurio OPA TGV neišnešiotų naujagimių organizme buvo mažesnis. Po dozės suleidimo pradėjusiam vaikščioti kūdikiui OPA TVG, palyginti su rodmeniu po dozių serijos suleidimo kūdikiams, buvo panašus ar mažesnis 4 serotipams (4, 14, 18C ir 19F) bei statistiškai reikšmingai didesnis 6 iš 13 serotipų (1, 3, 5, 7F, 9V ir 19A) neišnešiotiems kūdikiams bei 10 iš 13 serotipų (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ir 23F) išnešiotiems kūdikiams.

#### Vaikai (12-59 mėnesių), kuriems užbaigtas visas vakcinacijos kursas Prevenar (7-valente vakcina)

Pavartojus vienkartinę Prevenar 13 dozę vaikams (12-59 mėnesių), kurie laikomi užbaigę visą vakcinacijos kursą Prevenar (7-valente vakcina) (2 arba 3 pirminio kurso dozės plus revakcinacijos

dozė), vaikų, kurių serume IgG koncentracijos buvo  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ir OPA titrai  $\geq 1:8$ , dalis buvo ne mažesnė kaip 90 %. Vis dėlto IgG 3 (1, 5 ir 6A serotipams) iš 6 papildomų serotipų KGV ir OPA TGV buvo mažesni, palyginti su vaikų, kuriems ankstesnės vakcinacijos metu buvo suleista bent viena Prevenar 13 dozė. Mažesnių KGV ir TGV klinikinė reikšmė kol kas nežinoma.

#### Nepaskiepyti vaikai (12-23 mėnesių)

Prevenar (7-valentės vakcinos) tyrimai nu neskiepytais kūdikiais (12-23 mėnesių) parodė, kad reikia 2 dozių, norint pasiekti IgG 6B ir 23F koncentracijas serume, kurios būtų panašios į sukeltas 3 dozių kurso kūdikiams.

#### Vaikai ir paaugliai nuo 5 iki 17 metų

Atviro tyrimo, kuriame dalyvavo 592 sveiki vaikai ir paaugliai, įskaitant sergančiuosius astma (17,4 %), kurie linkę sirgti pneumokokų sukeltomis infekcinėmis ligomis, duomenimis, Prevenar 13 sukėlė imuninį atsaką į visus 13 serotipų. Buvo suleista vienkartinė Prevenar 13 dozė vaikams nuo 5 iki 10 metų, kurie anksčiau buvo paskiepyti bent 1 Prevenar doze, ir vaikams bei paaugliams nuo 10 iki 17 metų, kurie anksčiau niekada nebuvo skiepyti pneumokokine vakcina.

Atsižvelgiant į IgG koncentraciją serume, ir vaikus nuo 5 iki 10 metų, ir vaikus bei paauglius nuo 10 iki 17 metų paskiepėjus Prevenar 13, imuninis atsakas į 7 paplitusius serotipus buvo ne blogesnis nei paskiepėjus Prevenar, o imuninis atsakas į 6 papildomus serotipus paskiepėjus Prevenar 13 buvo ne blogesnis, palyginti su imuniniu atsaku po ketvirtosios dozės kūdikiams, paskiepytiems 2, 4, 6 ir 12-15 gyvenimo mėnesiais.

Vaikų ir paauglių nuo 10 iki 17 metų organizme 12 iš 13 serotipų OPA titrų TGV praėjus 1 mėnesiui po vakcinacijos buvo ne blogesni už OPA titrų TGV 5-10 metų amžiaus grupėje (išskyrus 3 serotipą).

#### Imuninis atsakas po poodinės injekcijos

Prevenar 13 poodinės injekcijos vartojimas buvo įvertintas nelyginamojo tyrimo metu, atlikto 185 sveikiems Japonų kūdikiams ir vaikams, kurie gavo 4 dozes dviejų, keturių, šešių ir 12-15 mėnesių amžiaus. Tyrimai parodė, kad saugumas ir imunogeniškumas buvo paprastai panašūs su tais, kurie buvo stebimi injekcijos į raumenis vartojimo tyrimų metu.

#### Prevenar 13 veiksmingumas

##### *Invazinės pneumokokinės ligos*

Anglijos Visuomenės Sveikatos paskelbtais duomenimis, po ketverių metų, kai Prevenar pradėtas skirti kaip dviejų dozių pirminis kursas kūdikiams su imunizaciją stiprinančia doze antraisiais gyvenimo metais, ir vakcina skiepijosi 94 % gyventojų, Anglijoje ir Velse ligų atvejų, sukeltų 7 vakcinos serotipų, sumažėjo 98 % (95 % PI 95; 99). Vėliau, praėjus ketveriems metams po pakeitimo į Prevenar 13, papildomas IPL dažnumo sumažėjimas dėl Prevenar 7 serotipų siekė nuo 76 % tarp jaunesnių, nei 2 metų vaikų, iki 91 % tarp 5–14 metų vaikų. Kiekvieno iš 5 papildomų Prevenar 13 serotipų atvejų sumažėjimas (5 serotipo IPL atvejų nepastebėta) pagal amžiaus grupes parodytas 2 lentelėje ir jis siekė nuo 68 % (3 serotipas) iki 100 % (6A serotipas) tarp jaunesnių, nei 5 metų vaikų. Žymus dažnumo sumažėjimas taip pat pastebėtas vyresnio amžiaus grupėse, kurių atstovai nebuvo skiepyti Prevenar 13 (netiesioginis poveikis).



**2 lentelė. Konkretaus serotipo atvejų skaičius ir IPL dažnumo mažėjimas 2013–2014 m., palyginti su nuo 2008–2009 m. iki 2009–2010 m. (2008–2010 m.) duomenimis, pagal amžių Anglijoje ir Velse**

	< 5 metų amžiaus			5–64 metų amžiaus			≥ 65 metų amžiaus		
	2008–2010 <sup>§</sup>	2013–2014 <sup>§</sup>	Dažnumo mažėjimas, % (95 % PI*)	2008–2010 <sup>§</sup>	2013–2014 <sup>§</sup>	Dažnumo mažėjimas, % (95 % PI*)	2008–2010 <sup>§</sup>	2013–2014 <sup>§</sup>	Dažnumo mažėjimas, % (95 % PI*)
<b>Papildomi serotipai, kuriuos apima 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> Koreguota pagal proporciją su nustatyto serotipo mėginių su trūkstamu amžiumi dalikliu, palyginti su 2009–2010 m., ir pagal bendrą invazinių pneumokokinių ligų iki 2009–2010 m. tendenciją (po to nebuvo taikoma tendencijos korekcija). <sup>*</sup> 95 % PI padidinta nuo Puasono intervalo, remiantis per didelę 2,1 sklaidą, pastebėta modeliuojant 2000–2006 m. visus IPL duomenis iki Prevenar vartojimo. <sup>**</sup> p < 0,005 apima 6A, kai p = 0,002									

#### *Vidurinės ausies uždegimas (VAU)*

Paskelbto Izraelyje atlikto tyrimo duomenimis, vartojant dviejų dozių pirminį kursą su imunizaciją stiprinančia doze antraisiais gyvenimo metais, Prevenar 13 poveikis VAU buvo tirtas pasitelkus populiacijos aktyvaus stebėjimo sistemą, pasėjus jaunesnių nei 2 metų Izraelio vaikų, sergančių VAU, timpanocentezės būdu gauto vidurinės ausies skysčio mėginių pasėlių.

Atsiradus Prevenar, vėliau – Prevenar 13, Prevenar serotipų bei serotipo 6A atvejų dažnis sumažėjo nuo 2,1 iki 0,1 atvejo 1000 vaikų (95 %), taip pat nuo 0,9 iki 0,1 atvejo 1000 vaikų (89 %) sumažėjo papildomų Prevenar 13 serotipų – 1, 3, 5, 7F ir 19A – dažnis. Bendrai metinis visų pneumokokinių

VAU atvejų kiekis sumažėjo nuo 9,6 iki 2,1 atvejo 1000 vaikų (78 %) tarp 2004 metų liepos (prieš atsirandant Prevenar) ir 2013 metų liepos (po Prevenar 13 atsiradimo).

### *Plaučių uždegimas*

Prancūzijoje atlikto daugiacentrio stebimojo tyrimo, kuriame buvo lyginami laikotarpiai prieš Prevenar pakeitimą į Prevenar 13 ir po pakeitimo, duomenimis, 16 % (nuo 2060 iki 1725 atvejų) sumažėjo visų nuo 1 mėnesio iki 15 metų amžiaus vaikų visuomenėje įgytos pneumonijos (VIP) atvejų skaičius skubiosios medicinos skyriuose. VIP atvejų su pleuros efuzija sumažėjo 53 % (nuo 167 iki 79 atvejų) ( $p < 0,001$ ), o mikrobiologiškai patvirtintų pneumokokų sukeltų VIP atvejų sumažėjo 63 % (nuo 64 iki 24 atvejų) ( $p < 0,001$ ). Antrais metais po Prevenar 13 atsiradimo bendrasis VIP atvejų skaičius dėl Prevenar 13 6 papildomų vakcinos serotipų sumažėjo 74 % (nuo 27 iki 7 izoliuotų atvejų).

Ryškiausias visų pneumonijos atvejų sumažėjimas buvo jaunesnėse vakcinacijos grupėse. Jaunesniems, nei 2 metų sumažėjo 31.8% (nuo 757 iki 516 atvejų) ir 2-5 metų vaikams 16.6% (nuo 833 iki 695 atvejų) sumažėjo atitinkamai. Vyresnių, daugiausia neskiepytų vaikų (vyresnių nei 5 metų), pneumonijos atvejų dažnis nekito viso tyrimo metu.

Tęstinio stebėjimo sistemos (nuo 2004 m. iki 2013 m.), skirtos Prevenar, vėliau – Prevenar 13 poveikiui VIP tirti jaunesniems nei 5 metų amžiaus vaikams Pietų Izraelyje, duomenimis, taikant 2 dozių pirminę seriją su imunizaciją stiprinančia doze antraisiais gyvenimo metais, atsiradus Prevenar 13, 68 % (95 % PI 73; 61) sumažėjo ambulatorinių apsilankymų ir 32 % (95 % PI 39; 22) hospitalizacijų dėl alveolinės VIP, palyginti su laikotarpiu prieš Prevenar atsiradimą.

### Poveikis nosiaryklės mikroflorai

Prancūzijoje atlikto vaikų, sergančių ūminiu vidurinėsios ausies uždegimu, stebėjimo tyrimo duomenimis, buvo įvertinti nosiaryklėje (NR) esančių pneumokokų serotipų pokyčiai po paskiepijimo Prevenar (7-valente vakcina) ir vėliau – Prevenar 13. Prevenar 13 reikšmingai sumažino bendrąjį 6 papildomų serotipų (ir 6C serotipo) aptikimą bei atskirų 6C, 7F, 19A serotipų aptikimą NR, palyginus su paskiepijimu Prevenar. Taip pat rečiau buvo aptiktas ir 3 serotipas (2,5 %, palyginti su 1,1 %;  $p = 0,1$ ), o 1 ir 5 serotipų neaptikta.

Paskiepijimo pneumokokine konjuguota vakcina įtaka nosiaryklės mikroflorai buvo tirta Izraelyje atlikto atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo, kurio metu kūdikiai 2, 4, 6 ir 12 gyvenimo mėnesiais buvo paskiepyti arba Prevenar 13, arba Prevenar (7-valente vakcina), metu. Prevenar 13 reikšmingai sumažino bendrąjį naujai nustatomų 6 papildomų serotipų (ir 6C serotipo) aptikimą bei atskirų 1, 6A, 6C, 7F, 19A serotipų aptikimą NR, palyginus su paskiepijimu Prevenar. 3 serotipo aptikimo sumažėjimo nepastebėta, o kolonizavimas 5 serotipu aptiktas pernelyg retai, kad būtų galima įvertinti poveikį. Šeši iš kitų 7 paplitusių serotipų buvo aptinkami NR panašiu dažnumu abiejų vakcinų grupėse. Reikšmingai rečiau buvo aptinkamas 19F serotipas.

Šiame tyrime buvo nustatytas *S. pneumoniae* serotipų 19A, 19F ir 6A sumažėjimas, kurie nejautrūs daugeliui antibiotikų. Sumažėjimo ribos buvo tarp 34% ir 62% priklausomai nuo serotipo ir antibiotiko.

### Prevenar (7-valentės vakcinos) apsaugos veiksmingumas kūdikiams ir vaikams

7-valentės Prevenar veiksmingumas tirtas atliekant du didelius klinikinius tyrimus – Šiaurės Kalifornijos *Kaiser Permanente* (NCKP) tyrimą ir Suomijos vidurinės ausies uždegimo tyrimą (FinOM). Abu tyrimai buvo randomizuoti, dvigubai akli, aktyviai kontroliuojami tyrimai, kuriuose kūdikiai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti skiepyti Prevenar arba kontroline vakcina (NCKP – meningokokinės serogrupės C CRM konjuguota [MnCC] vakcina; FinOM – hepatito B vakcina), taikant keturių dozių kursą 2, 4, 6 ir 12-15 mėnesių amžiuje. Šių tyrimų veiksmingumo (apsaugant nuo invazinių pneumokokinių ligų, plaučių uždegimo ir ūmaus vidurinės ausies uždegimo) rezultatai pateikti toliau (3 lentelėje).

<b>3 lentelė. 7-valentės Prevenar veiksmingumo rezultatų suvestinė<sup>1</sup></b>			
<b>Tyrimas</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95 % PI</b>
NCKP: vakcinės serotipo sukelti IPL <sup>3</sup>	30 258	97 %	85, 100
NCKP: klinikinis plaučių uždegimas su nenormalia krūtinės rentgenograma	23 746	35 %	4, 56
NCKP: Ūmus vidurinės ausies uždegimas (VAU) <sup>4</sup>	23 746		
Bendras epizodų skaičius		7 %	4, 10
Pasikartojantis VAU (3 epizodai per 6 mėn. arba 4 epizodai per 1 metus)		9 %	3, 15
Pasikartojantis VAU (5 epizodai per 6 mėn. arba 6 epizodai per 1 metus)		23 %	7, 36,3
Timpanostominio vamzdelio įstatymas		20 %	2, 35
FinOM: VAU	1 662		
Bendras epizodų skaičius		6 %	-4, 16
Visi pneumokokiniai VAU		34 %	21, 45
Vakcinės serotipo sukelti VAU		57 %	44, 67
<sup>1</sup> Pagal protokolą			
<sup>2</sup> Vakcinės veiksmingumas			
<sup>3</sup> Nuo 1995 m. spalio iki 1999 m. balandžio 20 d.			
<sup>4</sup> Nuo 1995 m. spalio iki 1998 m. balandžio 30 d.			

#### Prevenar (7-valentės vakcinės) veiksmingumas

7-valentės Prevenar veiksmingumas (tiesioginis ir netiesioginis poveikis) apsaugant nuo pneumokokinių ligų vertintas įgyvendinant imunizacijos programas, taikančias trijų ir dviejų dozių pirminio skiepavimo kursą kūdikiams su imunizaciją sustiprinančiomis dozėmis (4 lentelė). Po plataus Prevenar vartojimo IPL dažnis tolygiai ir žymiai mažėjo.

Naudojant patikros metodą, Jungtinėje Karalystėje nustatytas 2 dozių vartojimo iki 1 metų amžiaus specifinis veiksmingumas prieš 6B ir 23F serotipus sudarė atitinkamai 66 % (-29, 91 %) ir 100 % (25, 100 %).

<b>4 lentelė. 7-valentės Prevenar veiksmingumo apsaugant nuo invazinės pneumokokinės ligos rezultatų suvestinė</b>			
<b>Šalis (pateikimo į rinką metai)</b>	<b>Rekomenduojamas planas</b>	<b>Ligos atvejų sumažėjimas, %</b>	<b>95 % PI</b>
JK (Anglija ir Velsas) <sup>1</sup> (2006 m.)	2, 4 + 13 mėnesiai	Vakcinės serotipai: dvi dozės iki 1 metų amžiaus: 85 %	49, 95 %
JAV (2000 m.)  < 5 <sup>2</sup> vaikai	2, 4, 6 + 12–15 mėnesiai	Vakcinės serotipai: 98 % Visi serotipai: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
≥ 65 <sup>3</sup> asmenys		Vakcinės serotipai: 76 % Visi serotipai: 38 %	NT NT
Kanada (Kvebekas) <sup>4</sup> (2004 m.)	2, 4 + 12 mėnesiai	Visi serotipai: 73 % Vakcinės serotipai: 2 dozių skiepavimo kursas kūdikiams: 99 % Įvykdytas planas: 100 %	NT 92, 100 % 82, 100 %

<sup>1</sup> < 2 metų amžiaus vaikai. Apskaičiuotas vakcinės veiksmingumas pagal 2008 m. birželio duomenis (Broome metodas).

<sup>2</sup>2005 m. duomenys.

<sup>3</sup>2004 m. duomenys.

<sup>4</sup> < 5 metų amžiaus vaikai. Nuo 2005 m. sausio iki 2007 m. gruodžio. Išsamių 2+1 plano veiksmingumo duomenų dar nėra.

### Ūminis vidurinės ausies uždegimas

Taip pat stebėtas pagal 3+1 planą vartojamo Prevenar veiksmingumas apsaugant nuo ūmaus vidurinės ausies uždegimo ir plaučių uždegimo nuo vakcinos įtraukimo į nacionalinę imunizacijos programą. Pagal retrospektyvų didelės JAV draudimo duomenų bazės įvertinimą, jaunesnių kaip 2 metų vaikų apsilankymų dėl VAU sumažėjo 42,7 % (95 % PI, 42,4–43,1 %), receptų VAU gydyti – 41,9 %, palyginti su pradiniais duomenimis iki licencijos gavimo (2004 m. plg. 1997-99 m.). Panaši analizė parodė, kad hospitalizacijos ir ambulatorinių apsilankymų dėl įvairių priežasčių sukulto plaučių uždegimo sumažėjo atitinkamai 52,4 % ir 41,1 %. Jaunesnių kaip 2 metų vaikų hospitalizacijos ir ambulatorinių apsilankymų konkrečiai dėl pneumokokinio plaučių uždegimo sumažėjo atitinkamai 57,6 % ir 46,9 %, palyginti su pradiniais duomenimis iki licencijos gavimo (2004 m. plg. 1997-99 m.). Nors tokio tipo stebėjimo analizės nerodo tiesioginio priežasties ir pasekmės ryšio, šie duomenys rodo, kad Prevenar vaidina svarbų vaidmenį mažinant gleivinės ligų (VAU ir plaučių uždegimo) atvejus tikslinėje populiacijoje.

### Veiksmingumo tyrimas su 65 metų ir vyresniais suaugusiaisiais

Veiksmingumas prieš vakcinos tipo (VT) pneumokokinę VĮP ir IPL buvo vertinamas Nyderlanduose atliekant didelės apimties atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą CAPiTA (angl. *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial*, suaugusiųjų imunizacijos nuo visuomenėje įgytos pneumonijos tyrimas). 65 metų arba vyresniems 84 496 tiriamiesiems buvo skirta viena Prevenar 13 vakcina arba placebo (atsitiktinių imčių santykis – 1:1).

CAPiTA tyrime dalyvavo  $\geq 65$  metų savanoriai, kurių demografinės ir sveikatos būklės charakteristikos gali skirtis nuo tų, kurie kreipiasi dėl vakcinacijos.

Pirmi radiologiniu krūtinės ląstos rentgenologiniu tyrimu patvirtintos pneumonijos epizodai, kai prireikė hospitalizacijos, buvo nustatyti apytikriai 2 % šios populiacijos tiriamųjų ( $n = 1\ 814$ ), iš jų buvo 329 patvirtintos pneumokokinės VĮP atvejai ir 182 VT pneumokokinės VĮP atvejai pagal protokolą gydytoje ir modifikuotoje ketinamų gydyti pacientų (angl. *modified intent to treat*, mITT) populiacijoje.

Veiksmingumas pagal protokolą gydytai populiacijai buvo įrodytas vertinant pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis (5 lentelė).

<b>5 lentelė. Vakcinos veiksmingumas (VV) pagal tyrimo CAPiTA pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis (pagal protokolą gydytai populiacijai)</b>					
Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Atvejai			VV (%) (95,2 % PI)	p vertė
	Iš viso	Prevenar 13 grupė	Placebo grupė		
<i>Pagrindinė vertinamoji baigtis</i>					
<b>Pirmas patvirtintos VT pneumokokinės VĮP epizodas</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Antrinės vertinamosios baigtys</i>					
<b>Pirmas patvirtintos NB/NI<sup>1</sup> vakcinos tipo pneumokokinės VĮP epizodas</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Pirmas VT IPL<sup>2</sup> epizodas</b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

<sup>1</sup>NB/NI – nebakterinė / neinvazinė

<sup>2</sup>VT IPL – vakcinos tipo invazinė pneumokokinė liga

Apsauginis poveikis nuo pirmojo VT pneumokokinės VĮP, NB/NI VT pneumokokinės VĮP ir VT IPL epizodo išliko viso 4 metų trukmės tyrimo metu.

Tyrimas nebuvo skirtas nustatyti veiksmingumą pogrupiuose, ir tiriamųjų, kurių amžius  $\geq 85$  metai, skaičius nebuvo pakankamas, norint nustatyti veiksmingumą šioje amžiaus grupėje.

*Post hoc* analizė buvo naudojama norint įvertinti šiuos visuomenės sveikatos rezultatus pagal klinikinę VĮP (kaip apibrėžta tyrime CAPI TA ir remiantis klinikiniais duomenimis, neatsižvelgiant į radiologinį infiltracijos ar etiologinį patvirtinimą): vakcinės veiksmingumą (VV), paplitimo sumažėjimą (PS) ir skiepytinių asmenų skaičių (SAS) (6 lentelė).

PS, dar vadinamas ligos, kurios išvengiama skiepijant, paplitimu, – tai ligos, kurios išvengiama skiepijant, atvejų skaičius 100 000 pacientų stebėjimo metų.

6 lentelėje SAS – tai rodiklis, nustatantis, kiek asmenų reikia paskiepyti, kad būtų išvengta vieno klinikinio VĮP atvejo.

6 lentelė. Vakcinės veiksmingumas (VV) pagal klinikinę VĮP*							
	Epizodai		Vakcinės veiksmingumas <sup>1</sup> % (95 % PI) (vienpusė p vertė)	Paplitimas 100 000 pacientų stebėjimo metų (PSM)		Paplitimo sumažėjimas <sup>2</sup> (95 % PI)	Skiepytinių asmenų skaičius <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebas		Prevenar 13	Placebas		
Visų epizodų analizė	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Pirmo epizodo analizė	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Pacientai, kuriems yra mažiausiai 2 iš šių būklių: kosulys; pūlingi skrepliai, temperatūra  $> 38$  °C arba  $< 36,1$  °C; pneumonija (auskultuojant aptikti simptomai); leukocitozė; C reaktyviojo baltymo vertė  $> 3$  kartus viršija viršutinę normos ribą; hipoksemija, kai deguonies parcialinis slėgis  $< 60$  mm Hg, kvėpuojant kambario oru.

<sup>1</sup> Apskaičiuojant VV, buvo naudotas Puasono atsitiktinio poveikio regresijos modelis.

<sup>2</sup> Šimtui tūkstančių (100 000) pacientų stebėjimo metų. PS apskaičiuojamas kaip paplitimas placebo grupėje minus paplitimas vakcinės grupėje ir matematiškai buvo lygus  $VV \times$  paplitimas placebo grupėje.

<sup>3</sup> Remiantis 5 metų apsauginio poveikio trukme. SAS nėra norma, vietoje to jis parodo išvengtų ligos atvejų skaičių tam tikram skiepytų asmenų skaičiui. SAS taip pat atsižvelgia į tyrimo trukmę arba apsauginio poveikio trukmę ir yra apskaičiuojamas 1 padalijus iš PS ir apsauginio poveikio (arba tyrimo) trukmės sandaugos ( $= 1 / (PS \times$  trukmė).

### Imunogeniškumo tyrimai su 18 metų ir vyresniais bei senyvais suaugusiaisiais

Su apsauga susijusi serotipui specifinių pneumokokinio polisacharidinio IgG prisijungiančių antikūnų ribinė koncentracija suaugusiesiems nebuvo nustatyta. Visų pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu buvo naudojamas serotipui specifinis opsonofagocitozės mėginys (angl., *opsonophagocytosis assay* [OPA]) kaip pakaitalas galimam veiksmingumui apsaugant nuo invazinės pneumokokų sukeltos ligos ir pneumonijos įvertinti. OPA titrų geometriniai vidurkiai (TGV) buvo apskaičiuoti praėjus vienam mėnesiui po kiekvieno paskiepimo. OPA titrai buvo išreiškiami kaip didžiausias abipusis praskiedimas serume, kuris sumažino pneumokokų išlikimą ne mažiau kaip 50 %.

Pagrindžiamieji Prevenar 13 tyrimai buvo suplanuoti taip, kad parodytų, jog praėjus vienam mėnesiui po paskiepimo vakcina, funkcinis OPA antikūnų atsakas į 13 serotipų yra ne blogesnis, o į kai kurias iš 12 paplitusių serotipų, esančių licencijuotoje 23-valentėje pneumokokinėje polisacharidinėje vakcinoje [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], – geresnis. Vertinant atsaką į serotipą 6A, kuris yra specifinis Prevenar 13, buvo nustatyta, kad specifiniai OPA titrai padidėjo 4 kartais, palyginti su prieš skiepijimą buvusiais rodmenimis.

Europoje ir JAV buvo atlikti penki klinikiniai tyrimai, kurių metu buvo įvertintas Prevenar 13 imunogeniškumas skirtingose amžiaus grupėse 18-95 metų ribose. Šiuo metu yra pateikiami Prevenar 13 klinikinių tyrimų imunogeniškumo duomenys apie 18 metų ir vyresnius suaugusiuosius, įskaitant 65 metų ir vyresnius suaugusiuosius, kurie anksčiau (prieš 5 metus prieš priimant į tyrimą) buvo paskiepyti viena arba daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozių. Kiekviename tyrime dalyvavo sveiki suaugusieji ir suaugusieji, kurių imuninės sistemos būklė buvo normali ir kuriems buvo nustatyta stabili gretutinė būklė, kuri, kaip žinoma, gali didinti polinkį susirgti pneumokokų sukeltomis infekcinėmis ligomis (pvz., lėtinė širdies ir kraujagyslių liga, lėtinė plaučių liga, įskaitant astmą, inkstų funkcijos sutrikimai ir cukrinis diabetas, lėtinė kepenų liga, įskaitant alkoholio sukeltą kepenų ligą), ir suaugusieji, turintys rizikos veiksnių, pavyzdžiui: rūkymas ir piktnaudžiavimas alkoholiu.

Buvo įrodytas Prevenar 13 imunogeniškumas ir saugumas 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems, įskaitant anksčiau paskiepytus pneumokokine polisacharidine vakcina.

*Anksčiau 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina neskiepyti suaugusieji*

Palyginamojo vienas prie vieno tyrimo, kuriame dalyvavo 60-64 metų suaugusieji, metu tiriamiesiems buvo suleista arba viena Prevenar 13, arba viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė. To paties tyrimo metu kitos grupės 50-59 metų ir kitos grupės 18-49 metų suaugusiesiems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė.

7 lentelėje palyginti OPA TGV praėjus vienam mėnesiui po dozės suleidimo 60-64 metų tiriamiesiems, kuriems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė arba viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė, ir 50-59 metų tiriamiesiems, kuriems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė.

7 lentelė. OPA TGV 60-64 metų suaugusiesiems, kuriems buvo suleista Prevenar 13 arba 23-valentė pneumokokinė polisacharidinė vakcina (PPSV23), ir 50-59 metų suaugusiesiems, kuriems buvo suleista Prevenar 13 <sup>a,b,c</sup>							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13,	
	50-59 metai	60-64 metai	60-64 metai	50-59, palyginti su		palyginti	
	n=350-384	n=359-404	n=367-402	60-64 metų		su PPSV23,	
						60-64 metai	
Serotipas	TGV	TGV	TGV	GVS	(95% PI)	GVS	(95% PI)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A†	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

<sup>a</sup> Neblogesnis rezultatas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis už 0,5.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis už 1.

<sup>c</sup> 6A† serotipui, kuris yra specifinis Prevenar 13, statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis už 2.

Remiantis 60-64 metų suaugusiųjų duomenimis, OPA TGV dvylikai serotipų, esančių abiejose vakcinose, vartojant Prevenar 13 buvo neblogesni už OPA TGV, nustatytus vartojant 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną. Nustatyta, kad OPA titrai 9 serotipams buvo statistiškai reikšmingai didesni tiriamųjų, kuriems buvo suleista Prevenar 13.

Remiantis 50-59 metų suaugusiųjų duomenimis, OPA TGV visiems 13 serotipų, esančių Prevenar 13 sudėtyje, buvo neblogesni, palyginti su 60-64 metų suaugusiųjų atsaku į Prevenar 13. Imuninis atsakas į 9 serotipus priklausė nuo amžiaus ir 50-59 metų suaugusiųjų grupėse atsakas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei 60-64 metų suaugusiųjų.

Visų  $\geq 50$  metų suaugusiųjų, kuriems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė, OPA titrai 6A serotipui buvo reikšmingai didesni nei  $\geq 60$  metų suaugusiųjų, kuriems buvo suleista viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė.

Praėjus vieneriems metams po Prevenar 13 suleidimo, OPA titrai sumažėjo, palyginti su buvusiais praėjus vienam mėnesiui po paskiepijimo, vis dėlto išsilaikė didesni už pradinis OPA titrus visiems serotipams.

	Pradiniai OPA TGV	OPA TGV, praėjus vieneriems metams po paskiepijimo Prevenar 13
50-59 metų suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	Nuo 5 iki 45	Nuo 20 iki 1 234
60-64 metų suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	Nuo 5 iki 37	Nuo 19 iki 733

8 lentelėje palyginti 18–49 ir 60–64 metų amžiaus pacientų OPA TGV praėjus 1 mėnesiui po vienkartinės Prevenar 13 dozės suleidimo

<b>8 lentelė. OPA TGV 18–49 ir 60–64 metų amžiaus suaugusiesiems suleidus Prevenar 13<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18–49 metų N = 836–866</b>	<b>60–64 metų N = 359–404</b>	<b>18–49 metų palyginti su 60–64 metų</b>	
<b>Serotipas</b>	TGV <sup>b</sup>	TGV <sup>b</sup>	GVS	(95 % PI <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> Ne blogesnis rezultatas buvo apibrėžtas kaip apatinė dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis nei 0,5.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibrėžtas kaip apatinė dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis nei 1.

<sup>c</sup> Santykio pasikliautinieji intervalai (PI) yra atvirkštinė pasikliautinių intervalų, paremtų vidutinių matavimų logaritmų skirtumų Studento t reikšmių pasiskirstymu, transformacija.

18–49 metų amžiaus suaugusiųjų atsakas į visų 13 Prevenar 13 serotipų OPA TGV buvo ne blogesnis nei 60–64 metų amžiaus suaugusiųjų atsakas į Prevenar 13.

Praėjus vieniems metams po paskiepėjimo Prevenar 13, OPA titrai buvo mažesni, palyginti su buvusiais praėjus vienam mėnesiui po paskiepėjimo, vis dėlto visų serotipų OPA titrai išsilaikė didesni už pradinius.

	Pradiniai OPA TGV	OPA TGV praėjus vieniems metams po paskiepėjimo Prevenar 13
18–49 metų amžiaus suaugusieji, anksčiau neskiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	5–186	23–2 948

*Anksčiau 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina skiepyti suaugusieji*

Imuninis atsakas į Prevenar 13 ir 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną buvo palygintas vienas prie vieno tyrimu, kuriame dalyvavo  $\geq 70$  metų suaugusieji, kuriems buvo suleista viena pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė ne anksčiau kaip prieš 5 metus prieš tiriamosios vakcinos suleidimą.

9 lentelėje palyginti OPA TGV praėjus vienam mėnesiui po dozės suleidimo  $\geq 70$  metų tiriamiesiems, kurie buvo skiepyti pneumokokine polisacharidine vakcina, suleidus arba vieną Prevenar 13 dozę, arba vieną 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozę.

**9 lentelė. OPA TGV pneumokokine polisacharidine vakcina skiepytiems  $\geq 70$  metų suaugusiesiems suleidus arba Prevenar 13, arba 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozę (PPSV23)<sup>a,b,c</sup>**

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

<sup>a</sup> Neblogesnis rezultatas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95% PI riba, kai GVS buvo didesnis už 0,5.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95% PI riba, kai GVS buvo didesnis už 1.



° 6A† serotipui, kuris yra specifinis Prevenar 13, statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95% PI riba, kai GVS buvo didesnis už 2.

Suaugusieji, kuriems prieš 5 metus prieš klinikinį tyrimą buvo suleista pneumokokinė polisacharidinė vakcina, OPA TGV suleidus Prevenar 13 buvo ne blogesni už atsaką į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną 12 paplitusių serotipų. Be to, šiuo tyrimu buvo nustatyti statistiškai reikšmingai didesni OPA TGV 10 iš 12 paplitusių serotipų. Imuninis atsakas į 6A serotipą buvo statistiškai reikšmingai didesnis suleidus Prevenar 13 nei po paskiepijimo 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina.

Praėjus vieneriems metams po 70 metų ir vyresnių suaugusiųjų, kurie ne anksčiau kaip prieš 5 metus prieš priimant į tyrimą buvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, paskiepijimo Prevenar 13, OPA titrai buvo mažesni, palyginti su buvusiais praėjus vienam mėnesiui po paskiepijimo, vis dėlto OPA titrai visiems serotipams išsilaikė didesni už pradinius.

	Pradiniai OPA TGV	OPA TGV praėjus vieneriems metams po paskiepijimo Prevenar 13
≥ 70 metų suaugusieji, kurie ne anksčiau kaip prieš 5 metus prieš priimant į tyrimą buvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	Nuo 9 iki 122	Nuo 18 iki 381

#### Imuninis atsakas atskirose populiacijose

Asmenys, sergantys toliau nurodytomis ligomis, turi padidintą pneumokokinės ligos riziką. Prevenar 13 sukkelto antikūnų lygio klinikinė reikšmė šioms atskiroms populiacijoms nėra žinoma.

#### *Pjautuvo pavidalo ląstelių liga*

Su 158 nuo ≥6 iki <18 metų amžiaus vaikais ir paaugliais, sergančiais pjautuvo pavidalo ląstelių liga, kurie anksčiau buvo skiepyti viena ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinės dozių mažiausiai prieš 6 mėnesius prieš įtraukiant į tyrimą, Prancūzijoje, Italijoje, Jungtinėje Karalystėje, JAV, Libane, Egipte ir Saudo Arabijoje buvo atliktas atviras vienos grupės tyrimas skiriant 2 dozes Prevenar 13 kas 6 mėnesius. Po pirmosios vakcinacijos Prevenar 13 sukeltas antikūnų lygis buvo matuojamas pagal IgG GMC ir OPA GMT, kurie buvo statistiškai žymiai aukštesni, palyginus su lygiu prieš vakcinaciją. Po antrosios dozės imuninis atsakas buvo panašus kaip ir po pirmosios dozės. Po antrosios dozės praėjus vieneriems metams pagal IgG GMC ir OPA GMT išmatuotas antikūnų lygis buvo aukštesnis nei tas, kuris buvo išmatuotas prieš pirmąją Prevenar 13 dozę, išskyrus IgG GMC 3 ir 5 serotipams, kuris buvo panašus.

#### *Papildomi Prevenar (7- valenčio) imunogeniškumo duomenys: vaikai, sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga*

Prevenar imunogeniškumas buvo tirtas atviro, daugiacentrio tyrimo su 49 kūdikiais, sergančiais pjautuvo pavidalo ląstelių liga, metu. Vaikai buvo vakcinuoti Prevenar (3 dozėmis kas vieną mėnesį nuo 2 mėnesių amžiaus); 46 iš šių 15-18 mėnesių amžiaus vaikų taip pat gavo 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną. Po pirminės imunizacijos 95,6 % tiriamųjų antikūnų lygis buvo mažiausiai 0,35 µg/ml visiems septyniems serotipams, esantiems Prevenar. Antikūnų prieš septynis serotipus koncentracijos žymiai padidėjo po polisacharidinės vakcinacijos, kas rodo, jog susidarė gera imunologinė atmintis.

#### *ŽIV infekcija*

#### *Vaikai ir suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo vakcinuoti pneumokokine vakcina*

ŽIV infekuoti vaikai ir suaugusieji, kurių CD4 kiekis ≥200 ląstelių/µl (vidurkis 717,0 ląstelių/µl),

virusų kiekis <50 000 kopijų/ml (vidurkis 2 090,0 kopijų/ml), kurie neserga su AIDS susijusia aktyvia liga ir kurie anksčiau nebuvo vakcinuoti pneumokokine vakcina, gavo 3 Prevenar 13 dozes. Pagal bendrąsias rekomendacijas vėliau buvo suleista viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė. Tarp vakcinų buvo daroma 1 mėnesio pertrauka. 259–270 tiriamųjų imuninis atsakas buvo vertinamas praėjus maždaug 1 mėnesiui nuo kiekvienos vakcinos dozės. Pagal IgG GMC ir OPA GMT po pirmosios dozės išmatuotas Prevenar 13 sukeltas antikūnų lygis buvo statistiškai žymiai aukštesnis, palyginti su prieš vakcinaciją buvusiu lygiu. Po antrosios ir trečiosios Prevenar 13 dozių imuninis atsakas buvo panašus ar aukštesnis negu po pirmosios dozės.

#### *Suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina*

ŽIV infekuoti suaugusieji  $\geq 18$  metų amžiaus, kurių  $CD4 \geq 200$  ląstelių/ $\mu l$  (vidurkis 609,1 ląstelės/ $\mu l$ ) ir viruso kiekis <50,000 kopijų/ml (vidurkis 330,6 kopijos/ml), kurie nesirgo aktyvia su AIDS susijusia liga ir anksčiau vakcinuoti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina mažiausiai prieš 6 mėnesius prieš įtraukiant į tyrimą, gavo 3 Prevenar 13 dozes – įtraukus į tyrimą, po 6 mėnesių ir po 12 mėnesių po pirmosios Prevenar 13 dozės. Imuninis atsakas buvo vertinamas 231-255 tiriamųjų praėjus maždaug 1 mėnesiui po kiekvienos Prevenar 13 dozės. Po pirmosios dozės Prevenar 13 sukeltas antikūnų lygis buvo matuojamas pagal IgG GMC ir OPA GMT, kuris buvo statistiškai žymiai aukštesnis, palyginus su lygiu prieš vakcinaciją. Po antrosios ir trečiosios Prevenar 13 dozių imuninis atsakas buvo panašus ar aukštesnis, negu po pirmosios dozės. Tyrimo metu 162 tiriamieji anksčiau buvo vartoję vieną 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozę, 143 tiriamieji - 2 dozes ir 26 tiriamieji - daugiau kaip dvi 23-valentės polisacharidinės vakcinos dozes. Tiriamųjų, kurie anksčiau gavo dvi ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozių, imuninis atsakas buvo panašus, kaip ir tiriamųjų, anksčiau gavusių vieną dozę.

#### *Hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas*

Vaikai ir suaugusieji, kuriems sulaukus  $\geq 2$  metų amžiaus buvo atliktas alogeninis hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas (HKLP) ir buvo pasiekta visiška gretutinės ligos hematologinė remisija arba, limfomos ir mielomos atveju, labai gera dalinė remisija, gavo tris Prevenar 13 dozes, tarp jų darant bent 1 mėnesio pertrauką. Pirmoji dozė buvo skirta nuo HKLP praėjus 3–6 mėnesiams. Ketvirtoji (sustiprinamoji) Prevenar 13 dozė buvo skirta nuo trečiosios dozės praėjus 6 mėnesiams. Pagal bendrąsias rekomendacijas viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė buvo skirta nuo ketvirtosios Prevenar 13 dozės praėjus 1 mėnesiui. 168–211 tiriamųjų imuninis atsakas pagal IgG GMC buvo vertinamas nuo vakcinacijos praėjus maždaug 1 mėnesiui. Po kiekvienos Prevenar 13 dozės padidėdavo antikūnų lygis. Palyginti su imuniniu atsaku, kuris pasireiškė po trečiosios dozės, po ketvirtosios Prevenar 13 dozės imuninis atsakas į visus serotipus buvo reikšmingai stipresnis. Funkcinių antikūnų titrai (OPA titrai) šiame tyrime nebuvo matuojami.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Duomenys nebūtinai.

## **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vienkartinės ir kartotinių dozių toksiškumo, lokalaus toleravimo bei poveikio reprodukcijai ir vystymuisi iki klinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas  
Gintaro rūgštis  
Polisorbatas 80

Injekcinis vanduo

Adjuvantas nurodytas 2 skyriuje.

## **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Prevenar 13 yra stabilus keturias dienas, laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Šio periodo pabaigoje Prevenar 13 reikia suvartoti arba sunaikinti. Šie duomenys skirti vadovautis sveikatos priežiūros specialistams, esant laikiniams temperatūros nukrypimams.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

0,5 ml injekcinės suspensijos užpildytame švirkšte (I tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (chlorobutilo gumos, kurios sudėtyje nėra latekso) ir apsauginiu galiuko dangteliu (izopreno bromobutilo gumos, kurios sudėtyje nėra latekso).

1, 10 arba 50 švirkštų su adata arba be jos pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Laikant gali susidaryti baltų nuosėdų ir skaidraus supernatanto. Tai nėra gedimo požymis.

Prieš išstumiant iš švirkšto orą vakciną reikia gerai suplakti, kad susidarytų vienalytė balta suspensija; prieš švirkščiant reikia apžiūrėti, ar joje nėra kietų dalelių ir (arba) suspensijos išvaizdos pokyčių. Jei yra, vartoti negalima.

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. gruodžio mėn. 09 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. rugsėjo 18 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prevenar 13 injekcinė suspensija vienadoziame flakone

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (13-valentė, adsorbuota)

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 dozėje (0,5 ml) yra

1 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
3 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
4 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
5 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
6A <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
6B <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	4,4 mikrogramo
7F <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
9V <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
14 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
18C <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
19A <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
19F <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
23F <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo

<sup>1</sup> Konjuguotas su CRM<sub>197</sub> baltymu nešikliu, adsorbuotas ant aliuminio fosfato.

1 dozėje (0,5 ml) yra maždaug 32 µg CRM<sub>197</sub> baltymo nešiklio ir 0,125 mg aliuminio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija vienadoziame flakone.

Vakcina yra vienalytė balta suspensija.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Kūdikių, vaikų ir paauglių nuo 6 savaičių iki 17 metų amžiaus aktyviajai imunizacijai nuo *Streptococcus pneumoniae* sukeltos invazinės ligos, plaučių uždegimo ir ūminio vidurinės ausies uždegimo.

18 metų amžiaus ir vyresnių suaugusiųjų bei senyvo amžiaus žmonių aktyviajai imunizacijai nuo *Streptococcus pneumoniae* sukeltos invazinės ligos ir pneumonijos.

Informaciją apie apsaugą nuo specifinių pneumokokų serotipų žr. 4.4 ir 5.1 skyriuose.

Prevenar 13 vartojimas turi būti paremtas oficialiomis rekomendacijomis, atsižvelgiant į invazinės ligos ir pneumonijos riziką, esančią skirtingoms amžiaus grupėms, kitus esančius susirgimus bei skirtingą serotipų epidemiologiją įvairiuose geografiniuose regionuose.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skiepijimo Prevenar 13 planas turi būti paremtas oficialiomis rekomendacijomis.

### Dozavimas

#### Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Rekomenduojama kūdikiams, kuriems buvo sušviršta pirmoji Prevenar 13 dozė, baigti skiepijimo kursą naudojant Prevenar 13.

#### Nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių amžiaus kūdikiai

##### *Trijų dozių pirminis kursas*

Rekomenduojamą skiepijimo kursą sudaro keturios dozės po 0,5 ml. Pirminį kūdikių skiepijimo kursą sudaro trys dozės; pirmoji dozė paprastai skiriama 2 mėnesių kūdikiui, tarp skiepijimų turi būti bent 1 mėnesio pertrauka. Pirmąją dozę galima skirti kūdikiams nuo šešių savaičių. Ketvirtąją (imunizaciją sustiprinančią) dozę rekomenduojama skirti nuo 11 iki 15 mėnesių vaikams.

##### *Dviejų dozių pirminis kursas*

Taip pat, kai Prevenar 13 yra skiriamas kaip įprastos kūdikių imunizacijos programos dalis, galima taikyti trijų dozių po 0,5 ml režimą. Pirmąją dozę galima skirti nuo 2 mėnesių amžiaus, antrąją dozę skiriant praėjus 2 mėnesiams. Trečiąją (imunizaciją sustiprinančią) dozę rekomenduojama skirti nuo 11 iki 15 mėnesių vaikams (žr. 5.1 skyrių).

#### Neišnešioti kūdikiai (< 37 savaičių nėštumo)

Neišnešiotiems kūdikiams rekomenduojamą imunizacijos kursą sudaro keturios dozės, kiekviena po 0,5 ml. Pradinį kūdikių kursą sudaro trys dozės, pirmoji skiriama sulaukus 2 mėnesių amžiaus, po to tarp dozių turi būti ne mažesnis kaip 1 mėnesio intervalas. Pirmoji dozė gali būti skiriama sulaukus mažiausiai šešių savaičių amžiaus. Ketvirtąją (sustiprinančią) dozę rekomenduojama skirti tarp 11 ir 15 mėnesio amžiaus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### ≥ 7 mėnesių neskiepyti kūdikiai ir vaikai

##### *7–11 mėnesių kūdikiai*

Dvi dozės po 0,5 ml, darant tarp jų bent 1 mėnesio pertrauką. Trečioji dozė rekomenduojama antraisiais gyvenimo metais.

##### *12–23 mėnesių vaikai*

Dvi dozės po 0,5 ml, darant tarp jų bent 2 mėnesių pertrauką (žr. 5.1 skyrių).

##### *2–17 metų vaikai ir paaugliai*

Viena vienkartinė 0,5 ml dozė.

#### Prevenar 13 skiepijimo planas anksčiau Prevenar (7-valente) skiepytiems kūdikiams ir vaikams (*Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ir 23F serotipai)

Prevenar 13 sudėtyje yra tų pačių 7 serotipų, kurie įeina ir į Prevenar sudėtį, naudojančių tą patį baltymą nešiklį CRM<sub>197</sub>.

Kūdikius ir vaikus, kurie buvo pradėti skiepyti Prevenar, galima pradėti skiepyti Prevenar 13 bet kuriuo skiepavimo plano metu.

*Maži vaikai (12-59 mėnesių), kuriems užbaigtas visas vakcinacijos Prevenar (7-valente vakcina) kursas*

Mažiems vaikams, kurie laikomi užbaigę visą vakcinacijos kursą Prevenar (7-valente vakcina), reikia suleisti vieną 0,5 ml Prevenar 13 dozę imuniniam atsakui į 6 papildomus serotipus sukelti. Šią Prevenar 13 dozę reikia suleisti praėjus ne mažiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios Prevenar (7-valentės vakcinos) dozės (žr. 5.1 skyrių).

*5–17 metų vaikai ir paaugliai*

Vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 17 metų galima vartoti vienkartinę Prevenar 13 dozę, jeigu anksčiau jie buvo paskiepyti viena arba daugiau Prevenar dozių. Šią Prevenar 13 dozę reikia suleisti praėjus ne mažiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios Prevenar (7-valentės) dozės (žr. 5.1 skyrių).

18 metų ir vyresni bei senyvi suaugusieji

Viena vienkartinė dozė.

Revakcinacijos poreikis vėlesne Prevenar 13 doze neįrodytas.

Nepaisant, ar anksčiau buvo skiepyta pneumokokine vakcina ar ne, jeigu nusprendžiama, kad tinka vartoti 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, pirmiausia turėtų būti suleista Prevenar 13 (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Ypatingos pacientų grupės

Asmenys, kuriems yra kitų būklių, dėl kurių gali pasireikšti invazinės pneumokokinės ligos pavojus (pvz., sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga ar ŽIV infekcija), įskaitant anksčiau paskiepytus viena ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozėmis, gali gauti bent vieną Prevenar 13 dozę (žr. 5.1 skyrių).

Asmenims, kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas (HKLP), rekomenduojamą imunizacijos kursą sudaro keturios Prevenar 13 dozės, kiekviena po 0,5 ml. Pirminį kursą sudaro trys dozės; pirmoji skiriama nuo HKLP praėjus 3–6 mėn. ir tarp dozių daroma ne mažesnė kaip 1 mėnesio pertrauka. Ketvirtąją (sustiprinamąją) dozę rekomenduojama skirti nuo trečiosios dozės praėjus 6 mėnesiams (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vakciną reikia leisti į raumenis. Rekomenduojama vakciną leisti į kūdikių šlaunies šoninę-priekinę sritį (šoninį platumą) arba į vaikų ir suaugusiųjų žasto deltinį raumenį.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba difterijos toksoidams.

Skiepimą Prevenar 13, kaip ir kitomis vakcinomis, reikėtų atidėti asmenims, kurie serga ūminėmis ligomis, sukeliančiomis sunkų karščiavimą. Tačiau esant lengvai infekcijai, pvz., peršalimui, skiepimo atidėti nereikėtų.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prevenar 13 švirkšti į kraujagyslę negalima.

Kaip ir leidžiant kitas vakcinas, visuomet turi būti atitinkamai pasiruošta gydymui ir priežiūrai tuo atveju, jei suleidus vakciną atsirastų retai pasitaikanti anafilaksinė reakcija.

Šios vakcinas kaip injekcijos į raumenis negalima skirti asmenims, kuriems yra trombocitopenija ar kitų kraujo krešėjimo sutrikimų. Tačiau, gali būti skiriama kaip poodinė injekcija, jeigu laukiama nauda būtų akivaizdžiai didesnė nei injekcijos pavojus (žr. 5.1 skyrių).

Prevenar 13 apsaugo tik nuo vakcinoje esančių *Streptococcus pneumoniae* serotipų, tačiau neapsaugo nuo kitų mikroorganizmų, sukeliančių invazines ligas, plaučių uždegimą ar vidurinės ausies uždegimą. Prevenar 13, kaip ir kitos vakcinas, gali neapsaugoti nuo pneumokokinės ligos visų vakcinuojamų asmenų. Jei reikia naujausios jūsų šalies epidemiologijos informacijos, kreipkitės į atitinkamą nacionalinę organizaciją.

Asmenims, kurių imuninis atsakas yra susilpnėjęs dėl imunitetą slopinančio gydymo, genetinio defekto, žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) infekcijos arba kitų priežasčių, gali pasireikšti silpnesnis antikūnų atsakas į aktyviąją imunizaciją.

Saugumo ir imunogeniškumo duomenų yra ribotam kiekiui asmenų, sergančių pjautuvo pavidalo ląstelių liga, ŽIV infekcija arba kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas (žr. 5.1 skyrių). Nėra duomenų apie Prevenar 13 saugumą ir imunogeniškumą kitų specialių imunosupresinių grupių asmenims (pvz. kuriems yra piktybiniai navikai arba nefrozinis sindromas) ir jų skiepijimą reikia individualiai apsvarstyti.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

#### Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Klinikinių tyrimų metu nustatytas Prevenar 13 imuninis atsakas į visus trylika vakcinas sudėtyje esančių serotipų. Imuninis atsakas į 3 serotipą po imunizaciją sustiprinančios dozės nebuvo didesnis nei po kūdikių skiepavimo kurso; šių 3 serotipų imuninės atminties skatinimo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Tiriamųjų su funkciniais antikūnais (OPA titrai  $\geq 1:8$ ) 1, 3 ir 5 serotipams procentinė dalis buvo didelė. Tačiau OPA titrų geometrinis vidurkis buvo mažesnis už kiekvieno iš likusių papildomų vakcinas serotipų titrus; šių apsaugos veiksmingumo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Negausūs duomenys parodė, kad 7-valentė Prevenar (trijų dozių pirminis kursas) sukelia pakankamą imuninį atsaką pjautuvine mažakraujyste sergantiems kūdikiams, o saugumo profilis jiems buvo panašus į nepadidėjusios rizikos grupių (žr. 5.1 skyrių).

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams reikia skirti pagal amžių tinkamą skiepavimo Prevenar 13 kursą (žr. 4.2 skyrių). Pneumokokinė konjuguota vakcina nepakeičia 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinas vartojimo  $\geq 2$  metų vaikams, kurie serga ligomis (pjautuvine mažakraujyste, asplenija, ŽIV infekcija, lėtinėmis ligomis ar imuniteto nepakankamumu), dėl kurių jiems yra padidėjusi rizika susirgti *Streptococcus pneumoniae* sukeliama invazine liga. Jei rekomenduojama,  $\geq 24$  mėnesių vaikai, kuriems yra didelė rizika susirgti ir kurie jau buvo skiepyti Prevenar 13, turi vartoti 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną. Tarp 13-valentės pneumokokinės konjuguotos vakcinas (Prevenar 13) ir 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinas vartojimo turi būti daroma ne trumpesnė kaip 8 savaičių pertrauka. Duomenų, rodančių, ar anksčiau Prevenar 13 neskiepytų ar skiepytų vaikų skiepavimas 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina gali sąlygoti mažą imuninį atsaką į tolesnes Prevenar 13 dozes, nėra.

Skiriant pirminį imunizacijos kursą labai neišnešiotiems kūdikiams (gimusiems  $\leq 28$  nėštumo savaitę) ir ypač tiems, kuriems yra buvęs kvėpavimo nepakankamumas, reikia atsižvelgti į galimą apnėjos riziką ir būtinybę 48–72 val. stebėti kvėpavimą. Kadangi vakcinacijos nauda šioje kūdikių grupėje yra didelė, nereikia vakcinacijos sulaikyti arba atidėti.



Taip pat manoma, kad vakcinos serotipai nuo vidurinės ausies uždegimo apsaugo mažiau nei nuo invazinių ligų. Kadangi vidurinės ausies uždegimą sukelia ne tik vakcinoje esantys pneumokokų serotipai, bet ir daug kitų mikroorganizmų, tikėtina apsauga nuo visų vidurinės ausies uždegimų yra nedidelė (žr. 5.1 skyrių).

Prevenar 13 skiriamas kartu su Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), febrilinių reakcijų dažnis būna panašus į nustatytą vartojant Prevenar (7-valentę vakciną) kartu su Infanrix hexa (žr. 4.8 skyrių). Prevenar 13 skiriamas kartu su Infanrix hexa, dažniau buvo pranešta apie traukulių (su karščiavimu arba be jo) bei hipotonijos ir susilpnėjusio atsako epizodo (angl. *hypotonic hyporesponsive episode*, HHE) atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia pradėti karščiavimą mažinantį gydymą pagal patvirtintas vietines rekomendacijas vaikams, kurie serga ligomis su traukulių priepuoliais arba kuriems anksčiau yra buvę traukulių priepuolių dėl karščiavimo, taip pat visiems vaikams, kurie Prevenar 13 vartoja kartu su vakcinomis, kuriose yra ląstelinio kokliušo komponento.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Prevenar 13 galima skirti kartu su šiais vakcinų antigenais, kaip vienvalentes arba kombinuotas vakcinas: nuo difterijos, stabligės, neląsteline arba ląsteline kokliušo, b tipo *Haemophilus influenzae*, inaktyvinta poliomielito, hepatito B (su Infanrix hexa susijusių rekomendacijų pateikta 4.4 skyriuje), meningokokine C serogrupės vakcinomis, vakcinomis nuo tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių ir nuo rotavirusų.

Laikotarpį nuo 12 iki 23 mėnesių amžiaus Prevenar 13 taip pat galima skirti kartu su polisacharidine meningokokų A, C, W ir Y serogrupių vakcina, konjuguota su stabligės toksoidu, vaikams, kuriems atitinkamas pirminis skiepijimas atliktas naudojant Prevenar 13 (pagal vietos rekomendacijas).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką atlikto klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad įvertinus profilaktinio antipiretikų (ibuprofeno ir paracetamolio) vartojimo poveikį imuniniam atsakui į Prevenar 13 kartu vartojamas, ar pavartotas tą pačią vakcinacijos dieną, paracetamolis gali sumažinti imuninį atsaką į Prevenar 13 po kūdikių skiepijimo kurso. Atsakas į imunizaciją sustiprinančią dozę 12 mėnesių kūdikiams nepakito. Šio pastebėjimo klinikinė reikšmė nėra žinoma.

##### 6–17 metų vaikai ir paaugliai

Duomenų apie vartojimą kartu su kitomis vakcinoms šiuo metu nėra.

##### 18–49 metų suaugusieji

Duomenų apie vartojimą kartu su kitomis vakcinomis nėra.

##### 50 metų ir vyresni suaugusieji

Prevenar 13 galima vartoti kartu su sezonine trivalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (TIV).

Du tyrimai, kurie buvo atlikti su 50-59 metų bei 65 metų ir vyresniais suaugusiaisiais, parodė, kad Prevenar 13 galima vartoti kartu su trivalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (TIV). Atsakas į visus tris TIV esančius antigenus buvo panašus vartojant vieną TIV arba vartojant ją kartu su Prevenar 13.

Kai Prevenar 13 buvo vartojamas kartu su TIV, imuninis atsakas į Prevenar 13 buvo silpnesnis, nei atsakas, kai Prevenar 13 buvo vartojamas vienas, tačiau ilgalaikio poveikio cirkuliuojančių antikūnų kiekiui nebuvo.

Per trečią 50–93 metų amžiaus suaugusių pacientų tyrimą nustatyta, kad Prevenar 13 galima vartoti kartu su sezonine keturvalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (KIVG). Imuninis atsakas į visas keturias KIVG padermes buvo ne blogesnis, kai Prevenar 13 buvo vartojamas kartu su KIVG, palyginti su atvejais, kai KIVG vartota viena.

Imuninis atsakas į Prevenar 13 buvo ne blogesnis, kai Prevenar 13 buvo vartotas kartu su KIVG, palyginti su atvejais, kai Prevenar 13 vartotas vienas. Kaip ir vartojant kartu su trivalentėmis vakcinomis, imuninis atsakas į kai kuriuos pneumokokinius serotipus buvo blogesnis vartojant abi vakcinas kartu.

Vartojimas kartu su kitomis vakcinomis nebuvo tirtas.

Skirtingos injekcinės vakcinos visada turi būti suleistos į skirtingas vakcinacijos vietas.

Prevenar 13 vartojimas kartu su 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina nebuvo tirtas. Klinikiniuose tyimuose pavartojus Prevenar 13 praėjus vieneriems metams po skiepavimo 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, imuninis atsakas buvo silpnesnis į visus serotipus, palyginti su atsaku, kuris pasireiškė pavartojus Prevenar 13 asmenims, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie pneumokokinės 13-valentės konjuguotos vakcinos vartojimą nėštumo metu nėra. Prevenar 13 reikia vengti vartoti nėštumo metu.

##### Žindymas

Nežinoma, ar pneumokokinė 13-valentė konjuguota vakcina išsiskiria į motinos pieną.

##### Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Prevenar 13 gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Visgi, kai kurie iš poveikių, paminėtų 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“, gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ar naudotis mechanizmais.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gautų pranešimų dažnio analizė rodo, kad Prevenar 13 vartojant kartu su Infanrix hexa, traukulių (su karščiavimu arba be jo) ir HHE rizika gali padidėti, palyginti su būnančia vartojant vien Prevenar 13.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų metu arba po vakcinos pateikimo į rinką visose amžiaus grupėse, yra išvardytos šiame skyriuje pagal organų sistemų klases mažėjančio dažnio ir sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

##### Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Vakcinos saugumas buvo vertinamas atliekant kontroliuojamuosius klinikinius tyrimus, kuriuose

pirmojo skiepavimo metu 4 429 sveikiems kūdikiams nuo 6 savaičių amžiaus buvo skirtos 14 267 dozės, o 11-16 mėnesių vaikams buvo skirta imunizaciją sustiprinanti dozė. Visų kūdikių tyrimų metu Prevenar 13 buvo vartojama kartu su kitomis įprastomis vaikams skirtomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių).

Taip pat buvo vertinamas vartojimo saugumas 354 anksčiau neskiepytiems (nuo 7 mėnesių iki 5 metų amžiaus) vaikams.

Dažniausiai pasireiškios nepageidaujamos reakcijos kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų buvo reakcijos vakcinacijos vietoje, karščiavimas, dirglumas, sumažėjęs apetitas bei pailgėjęs ir (arba) sutrumpėjęs miegas.

Klinikinio tyrimo, kurio metu kūdikiai buvo paskiepyti 2, 3 ir 4 gyvenimo mėnesiais, duomenimis, pranešimai apie kūdikių, paskiepytų Prevenar (7-valente vakcina) kartu su Infanrix hexa, karščiavimą  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (nuo 28,3 % iki 42,3 %) buvo dažnesni nei pranešimai apie kūdikių, paskiepytų viena Infanrix hexa, karščiavimą (nuo 15,6 % iki 23,1 %). Po revakcinacijos dozės 12-15 gyvenimo mėnesiais kūdikiams, paskiepytiems Prevenar (7-valente vakcina) tuo pačiu laiku su Infanrix hexa, karščiavimas  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pasireiškė 50,0 %, palyginus su 33,6 % kūdikiams, paskiepytiems viena Infanrix hexa. Šios reakcijos dažniausiai buvo vidutinio sunkumo ( $39^{\circ}\text{C}$  arba mažiau) ir trumpalaikės.

Pirminio skiepavimo Prevenar 13 kurso metu reakcijos vakcinacijos vietoje vyresniems kaip 12 mėnesių vaikams pasireiškė dažniau nei kūdikiams.

#### *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu*

Klinikinių tyrimų metu Prevenar 13 ir Prevenar saugumo profilis buvo panašus. Toliau pateiktas Prevenar 13 klinikinių tyrimų metu nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnis.

#### Imuninės sistemos sutrikimai

Retas: padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant veido edemą, dispneją, bronchų spazmus.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Nedažnas: traukuliai (įskaitant traukulius dėl karščiavimo).

Retas: hipotonijos ir sumažėjusio atsako epizodas.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas: sumažėjęs apetitas.

Dažnas: vėmimas, viduriavimas.

#### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas: išbėrimas.

Nedažnas: dilgėlinė arba į dilgėlinę panašus išbėrimas.

#### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: karščiavimas; dirglumas; bet kokio eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas ar skausmas ir (arba) jautrumas prisilietimui vakcinacijos vietoje; mieguistumas; blogas miegas.

2,5 cm – 7,0 cm eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas vakcinacijos vietoje (po imunizaciją sustiprinančios dozės ir vyresniems [2–5 metų] vaikams).

Dažnas: > 39 °C karščiavimas, judėjimo pasunkėjimas vakcinacijos vietoje (dėl skausmo); 2,5 cm – 7,0 cm eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas vakcinacijos vietoje (po kūdikiams skirto skiepavimo kurso).

Nedažnas: > 7,0 cm eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas vakcinacijos vietoje; verksmas.

#### *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos po Prevenar 13 patekimo į rinką*

Nors šių nepageidaujamų reakcijų į vaistą Prevenar 13 klinikinių tyrimų metu kūdikiams ir vaikams nenustatyta, toliau nurodytos reakcijos laikomos Prevenar 13 būdingomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą, nes apie jas buvo pranešta po vakcinos patekimo į rinką. Kadangi duomenys apie šias reakcijas buvo gauti remiantis savanoriškais pranešimais, jų dažnio nustatyti neįmanoma ir todėl dažnis laikomas nežinomu.

#### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai retas: limfadenopatija (lokalizuota vakcinacijos vietos srityje).

#### Imuninės sistemos sutrikimai

Retas: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką; angioedema.

#### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai retas: daugiaformė eritema.

#### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Retas: dilgėlinė vakcinacijos vietoje; dermatitas vakcinacijos vietoje; niežėjimas vakcinacijos vietoje; raudonis.

#### Papildoma informacija apie specialias populiacijas

Apnėja labai neišnešiotiems kūdikiams ( $\leq 28$  nėštumo savaitių) (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų

Buvo įvertintas saugumas 592 vaikams ir paaugliams (294 vaikams nuo 5 iki 10 metų, anksčiau paskiepytiems bent viena Prevenar doze ir 298 vaikams nuo 10 iki 17 metų, kurie nebuvo skiepyti pneumokokine vakcina).

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų

#### Nervų sistemos sutrikimai

Dažnas: galvos skausmai.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas: apetito sumažėjimas.

Dažnas: vėmimas, viduriavimas.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas: išbėrimas, dilgėlinė arba į dilgėlinę panašus išbėrimas.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: irzlumas, bet koks paraudimas vakcinės suleidimo vietoje, sukietėjimas ar patinimas arba skausmas ar skausmingumas, somnolencija, bloga miego kokybė, skausmingumas vakcinės suleidimo vietoje (įskaitant judesių sutrikimą).

Dažnas: karščiavimas.

Kiti nepageidaujami reiškiniai, kurie anksčiau buvo stebėti kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų irgi gali būti priskirti šiai amžiaus grupei, bet nebuvo stebėti šio tyrimo metu greičiausiai dėl mažo imties dydžio.

### Papildoma informacija apie ypatingų grupių pacientus

Vaikams ir paaugliams, kurie serga pjautuvo pavidalo ląstelių liga, kuriems yra ŽIV infekcija arba kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, išskyrus tai, kad labai dažnai pasireiškė galvos skausmas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, nuovargis, sąnarių skausmas ir mialgija.

### 18 metų ir vyresni bei senyvi suaugusieji

Saugumas buvo įvertintas 7 klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 91 593 suaugusieji nuo 18 iki 101 metų. Prevenar 13 buvo suleista 48 806 suaugusiesiems: 2 616 (5,4 %) buvo 50–64 metų ir 45 291 (92,8 %) buvo 65 metų ir vyresni. Atliekant vieną iš septynių tyrimų buvo įtraukta 18–49 metų amžiaus suaugusiųjų, kurie buvo paskiepyti Prevenar 13 ir anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, grupė (n = 899). Tarp Prevenar 13 paskiepytųjų tiriamųjų 1 916 suaugusiųjų ne anksčiau kaip prieš 3 metus prieš tiriamąją vakcinaciją buvo paskiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina ir 46 890 tiriamųjų nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina.

Sumažėjusio nepageidaujamų reakcijų dažnio tendencija siejama su vyresniu amžiumi; apie pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas vyresniems nei 65 metų amžiaus suaugusiesiems (nepaisant to, ar anksčiau buvo ar nebuvo skiepyti pneumokokine vakcina) buvo pranešama rečiau, nei apie jaunesniems suaugusiesiems pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujamos reakcijos dažniausiai pasireiškė jauniausio amžiaus (18–29 metų amžiaus) suaugusiesiems.

Apskritai dažnio kategorijos visose amžiaus grupėse buvo panašios, išskyrus vėmimą, kuris 18–49 metų amžiaus suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai ( $\geq 1/10$ ), o kitose amžiaus grupėse pasireiškė dažnai (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), ir karščiavimą, kuris 18–29 metų suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai, o kitose amžiaus grupėse pasireiškė dažnai. Stiprus skausmas / jautrumas vakcinacijos vietoje ir sunkus rankų judesių ribotumas 18–39 metų suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai, o kitose amžiaus grupėse pasireiškė dažnai.

### *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu*

Šešiuose tyrimuose 14 parų ir viename tyrime 7 paras po kiekvienos vakcinacijos kiekvieną dieną buvo registruojamos lokalias reakcijos ir sisteminiai reiškiniai. Šie dažniai yra apskaičiuoti pagal nepageidaujamas reakcijas, kurios buvo vertintos Prevenar 13 klinikinių tyrimų su suaugusiais metu.

### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažnas: apetito sumažėjimas.

### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažnas: galvos skausmas.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas: viduriavimas; vėmimas (18–49 metų amžiaus suaugusiesiems).

Dažnas: vėmimas (50 metų amžiaus ir vyresniems suaugusiesiems).

Nedažnas: pykinimas.

### Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažnas: padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant veido edemą, dusulį, bronchų spazmą.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažnas: išbėrimas.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: šaltkrėtis, nuovargis, paraudimas vakcinacijos vietoje, sukietėjimas ar patinimas vakcinacijos vietoje, skausmas / skausmingumas vakcinacijos vietoje (stiprus skausmas ar jautrumas vakcinacijos vietoje 18–39 metų amžiaus suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai), rankų judesių ribotumas (sunkus rankų judesių ribotumas 18–39 metų suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai).

Dažnas: karščiavimas (18–29 metų amžiaus suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai).

Nedažnas: limfadenopatija, apsiribojanti vakcinacijos vietos sritimi.

### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai dažnas: artralgija, mialgija.

Apskritai jokių reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumų vartojant Prevenar 13 suaugusiesiems, anksčiau paskiepytiems pneumokokine polisacharidine vakcina, nebuvo pastebėta.

### Papildoma informacija apie ypatingų grupių pacientus

Suaugusiesiems, sergantiems ŽIV infekcija, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, išskyrus tai, kad labai dažnai pasireiškė karščiavimas bei vėmimas ir dažnai pykinimas.

Suaugusiesiems, kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, išskyrus tai, kad labai dažnai pasireiškė karščiavimas ir vėmimas.

Prevenar 13 vartojant kartu su trivalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (TIV), buvo pastebėtas kai kurių sisteminių reakcijų padažnėjimas, palyginti su vienos TIV vartojimu (galvos skausmas, šaltkrėtis, išbėrimas, apetito sumažėjimas, artralgija ir mialgija) arba vienos Prevenar 13 vartojimu (galvos skausmas, nuovargis, šaltkrėtis, apetito sumažėjimas ir artralgija).

## Pranešimas apie nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Kadangi Prevenar 13 tiekiamas užpildytame švirkšte, perdozavimas nėra tikėtinas. Vis dėlto buvo pranešta apie Prevenar 13 perdozavimo kūdikiams ir vaikams atvejus, kai vėlesnės dozės buvo vartojamos darant mažesnę pertrauką po ankstesnės dozės nei rekomenduojama. Perdozavimo atveju dažniausiai buvo nustatyti tie patys nepageidaujami reiškiniai, kaip ir vartojant dozes pagal rekomenduojamą vaikų skiepijimo Prevenar 13 planą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vakcinos, pneumokokinės vakcinos, ATC kodas – J07AL02.

Prevenar 13 sudėtyje yra 7 pneumokokiniai kapsuliniai polisacharidai, kurie yra Prevenar sudėtyje (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), ir 6 papildomi polisacharidai (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), iš kurių visi yra konjuguoti su CRM<sub>197</sub> baltymu nešikliu.

#### Ligos našta

##### *Kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų*

Remiantis prieš Prevenar atsiradimą Europoje atliktais serotipų stebėjimais, nustatyta, kad Prevenar 13 apima 73–100 % (priklausomai nuo šalies) serotipų, sukeliančių invazinę pneumokokinę ligą (IPL) jaunesniems kaip 5 metų vaikams. Šioje amžiaus grupėje 1, 3, 5, 6A, 7F ir 19A serotipai, priklausomai nuo šalies, tirtu laikotarpiu ir Prevenar vartojimo, sudaro nuo 15,6 % iki 59,7 % invazinių ligų.

Ūminis vidurinės ausies uždegimas (VAU) yra dažna vaikų liga, kurios etiologija gali būti įvairi. Bakterijos gali sukelti 60–70 % klinikinių VAU epizodų. *S. pneumoniae* yra viena iš dažniausių bakterinės VAU sukėlėjų visame pasaulyje.

Nustatyta, kad Prevenar 13 apima virš 90 % serotipų, sukeliančių antimikrobiniais vaistiniams preparatams atsparią IPL.

##### *Vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų*

Pneumokokų sukeltos ligos dažnis vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų yra mažas, vis dėlto sergamumo ir mirtingumo rizika yra didesnė tiems pacientams, kurie kartu serga kitomis gretutinėmis ligomis.

##### *18 metų ir vyresni bei senyvi suaugusieji*

Suaugusiesiems pneumokokinė liga dažniausiai kliniškai pasireiškia pneumonija.

Visuomenėje įgytos pneumonijos (VĮP) ir IPL atvejų skirtingose Europos šalyse užregistruojama nevienodai. Sergamumas šiomis ligomis padidėja sulaukus 50 metų, o dažniausiai serga  $\geq 65$  metų asmenys. Dažniausia VĮP priežastis yra *S. Pneumoniae* infekcija. Apskaičiuota, kad išsivysčiusiose šalyse ji sukelia apytikriai 30 % visų suaugusiųjų VĮP atvejų, kai reikia hospitalizacijos.

Suaugusiesiems IPL dažniausiai pasireiškia bakteremine pneumonija (apytikriai 80 % suaugusiesiems pasireiškiančios IPL atvejų), bakteremija be židinio ir meningitu.

Remiantis stebėjimų duomenimis Prevenar 13 pneumokokiniai serotipai gali sukelti 50–76 % (atsižvelgiant į šalį) suaugusiesiems pasireiškiančių IPL.

Rizika susirgti VĮP ir IPL taip pat padidėja suaugusiesiems, kurie turi lėtinių sveikatos sutrikimų, ypač sergantiems anatomine ar funkicine asplėnija, cukriniu diabetu, astma, lėtine kardiovaskuline, plaučių, inkstų ar kepenų liga ir didžiausia rizika yra tiems, kurių imuninė sistema nuslopinta piktybinės kraujos ligos ar ŽIV infekcijos.

#### Prevenar 13 imunogeniškumo klinikiniai tyrimai su kūdikiais, vaikais ir paaugliais

Prevenar 13 veiksmingumo apsaugant nuo IPL tyrimų neatlikta. Pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijas, potencialaus veiksmingumo apsaugant nuo IPL kūdikius ir mažus vaikus vertinimas buvo paremtas palyginimu imuninio atsako į septynis paplitusius serotipus, esančius Prevenar 13 ir Prevenar sudėtyje, kurių apsauginis veiksmingumas buvo patvirtintas (apie Prevenar (7-valentės) veiksmingumą kūdikiams ir vaikams žr. žemiau). Taip pat buvo vertinamas imuninis atsakas į 6 papildomus serotipus.

#### Imuninis atsakas po trijų dozių pirminio kurso kūdikiams

Daugelyje Europos šalių ir JAV atlikti klinikiniai tyrimai, taikant įvairius skiepavimo planus, įskaitant du randomizuotus ne mažesnio nei lyginamojo preparato veiksmingumo tyrimus (Vokietija, taikant 2, 3, 4 mėn. pirminį skiepavimo kursą [006] ir JAV, taikant 2, 4, 6 mėn. pirminį skiepavimo kursą [004]). Šiuose dviejuose tyrimuose pneumokokų serotipų imuninis atsakas buvo lyginamas taikant grupę ne mažesnio nei lyginamojo preparato veiksmingumo kriterijų: tiriamųjų, kurių antikapsulinių polisacharidų serotipams specifinis IgG serume  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  praėjus mėnesiui po pirminio kurso, procentinė dalis ir IgG geometrinės vidutinės koncentracijos (ELISA GVK) palyginimas; taip pat buvo lyginami funkcinų antikūnų titrai (OPA) tarp Prevenar 13 ir Prevenar skiepytų tiriamųjų. Tiriant šešis papildomus serotipus, šios vertės buvo palygintos su mažiausiu iš visų septynių bendrų serotipų atsaku Prevenar skiepytiems pacientams.

Tyrimo Nr. 006 ne mažesnio imuninio atsako palyginimų duomenys, remiantis kūdikių, kuriems susidarė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  antikapsulinių polisacharidų IgG antikūnų koncentracijos, dalimi, pateikti 1 lentelėje toliau. Tyrimo Nr. 004 rezultatai buvo panašūs. Prevenar 13 ne mažesnio veiksmingumo kriterijų (reagavusiųjų į gydymą, kuriems nustatyta 0,35  $\mu\text{g/ml}$ , procentinės dalies skirtumo tarp grupių apatinė 95 % PI riba buvo  $>-10$  %) nustatytas visiems 7 bendriems serotipams, išskyrus serotipą 6B tyrime Nr. 006 ir serotipus 6B ir 9V tyrime Nr. 004, kurie nežymiai neatitiko. Visi septyni serotipai atitiko iš anksto apibrėžtus ne mažesnio veiksmingumo kriterijus, taikomus IgG ELISA GVK. Skiepijant Prevenar 13, 7 bendrų serotipų antikūnų koncentracija buvo panaši, bet šiek tiek mažesnė nei skiepijant Prevenar. Šių skirtumų klinikinė reikšmė nežinoma.

Ne mažesnis veiksmingumas, remiantis kūdikių, kuriems susidarė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  antikūnų koncentracijos, dalimi ir IgG ELISA GMC palyginimu, nustatytas 6 papildomiems serotipams tyrime Nr. 006; kriterijus atitiko 5 iš 6 serotipų, išskyrus 3 serotipą, tyrime Nr. 004. Tiriant 3 serotipą, Prevenar 13 vartojusių tiriamųjų, kurių serume IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , procentinė dalis buvo 98,2 % (tyrimas Nr. 006) ir 63,5 % (tyrimas Nr. 004).



<b>1 lentelė. Tiriamųjų, kuriems po kūdikių skiepavimo kurso 3 dozės nustatyta <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> pneumokokinių antikapsulinių polisacharidų IgG antikūnų koncentracija, procentinė dalis (tyrimas Nr. 006)</b>			
<b>Serotipai</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282–285)</b>	<b>7-valentė Prevenar % (N=277–279)</b>	<b>Skirtumas (95 % PI)</b>
<b>7-valentės Prevenar serotipai</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>Papildomi Prevenar 13 serotipai</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)

\* Tyrimo Nr. 006 mažiausia atsako procentinė dalis nustatyta Prevenar serotipui 6B (87,1 %).

Klinikinių tyrimų Nr. 004 ir Nr. 006 metu nustatyti Prevenar 13 funkciniai antikūnai visiems 13 vakcinos serotipų. Tiriant 7 bendruosius serotipus, tiriamųjų, kurių funkcinio antikūnų (OPA) titrai buvo  $\geq 1:8$ , procentinė dalis tarp grupių nesiskyrė. Tiriant kiekvieną iš septynių bendrųjų serotipų, tyrimuose Nr. 006 ir Nr. 004, praėjus mėnesiui po pirminio kurso, atitinkamai  $> 96\%$  ir  $> 90\%$  Prevenar 13 vartojusių tiriamųjų buvo pasiektas  $\geq 1:8$  OPA titras.

Tiriant kiekvieną iš 6 papildomų serotipų, tyrimuose Nr. 004/006 nuo 91,4 % iki 100 % paskiepytųjų Prevenar 13 nustatyti  $\geq 1:8$  OPA titrai praėjus mėnesiui po pirminio kurso. Funkcinių antikūnų (OPA) titrų geometrinis vidurkis 1, 3 ir 5 serotipams buvo mažesnis už kiekvieno iš kitų papildomų serotipų titrus; šių apsaugos veiksmingumo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

#### Imuninis atsakas po dviejų dozių pirminio kurso kūdikiams

Imunogeniškumas kūdikiams po dviejų dozių tirtas atliekant keturis klinikinius tyrimus. Kūdikių, kuriems praėjus vienam mėnesiui po antrosios dozės susidarė  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  pneumokokinių antikapsulinių polisacharidų IgG koncentracija 11 iš 13 vakcinos serotipų, dalis siekė nuo 79,6 % iki 98,5 %. Ši antikūnų koncentracija 6B serotipui susidarė mažesnei kūdikių daliai (nuo 27,9 % iki 57,3 %) ir 23F (nuo 55,8 % iki 68,1 %) visuose tyrimuose, kuriuose buvo taikomas 2, 4 mėnesių režimas, palyginti su 58,4 % 6B serotipui ir 68,6 % 23F serotipui tyrime, kuriame buvo taikomas 3, 5 mėnesių režimas. Po papildomos dozės visų vakcinos serotipų, įskaitant 6B ir 23F, imuninis atsakas atitiko adekvatų atsaką skiriant dviejų dozių pirminį kursą. Jungtinėje Karalystėje atlikto tyrimo duomenimis, Prevenar ir Prevenar 13 atšakose po pirminio kurso dviejų ir keturių mėnesių kūdikiams bei po papildomos dozės 12 mėnesių kūdikiams funkcinio antikūnų (OPA) atsakas buvo panašus visiems serotipams, įskaitant 6B ir 23F. Po kūdikių skiepavimo kurso Prevenar 13 skiepytųjų tiriamųjų, kurių OPA titrai buvo  $\geq 1:8$ , procentinė dalis buvo ne mažesnė kaip 87 %, po papildomos dozės – ne mažesnė kaip 93 %. OPA titrų geometrinis vidurkis 1, 3 ir 5 serotipams buvo mažesnis už kiekvieno iš kitų papildomų serotipų titrus; šių apsaugos veiksmingumo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

#### Atsakas į revakcinaciją po dviejų dozių ir trijų dozių pirminio kurso kūdikiams

Po imunizaciją sustiprinančios dozės visiems 13 serotipų antikūnų koncentracija, palyginti su lygiu iki imunizaciją sustiprinančios dozės, padidėjo. Antikūnų koncentracijos po imunizaciją sustiprinančios

dozės 12 serotipų buvo aukštesnės už koncentracijas, susidariusias po pirminio kurso kūdikiams. Šie duomenys rodo adekvatų atsaką (imunologinės atminties skatinimą). Imuninis atsakas į 3 serotipą po imunizaciją sustiprinančios dozės nebuvo didesnis nei po kūdikių skiepavimo kurso; šių 3 serotipo imuninės atminties skatinimo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Antikūnų atsakas į imunizaciją sustiprinančias dozes po dviejų arba trijų dozių pirminio kurso kūdikiams buvo panašus visiems 13 vakcinosis serotipų.

Nuo 7 mėnesių iki 5 metų vaikams amžių atitinkantis išlyginamasis (*catch-up*) skiepavimo planas (aprašytas 4.2 skyriuje) sukėlė antikapsulinių polisacharidų IgG antikūnų atsaką kiekvienam iš 13 serotipų, kuris buvo bent panašus į pirminio trijų dozių kurso kūdikiams atsaką.

Antikūnų išlikimas ir imunologinė atmintis buvo įvertinti tyrimu, kuriame dalyvavo sveiki vaikai, kuriems buvo suleista vienkartinė Prevenar 13 dozė praėjus ne mažiau kaip 2 metams po pirminės vakcinacijos, kurios metu buvo suleistos arba 4 Prevenar dozės, arba kūdikiams buvo suleistos 3 Prevenar dozės, o vėliau 12-os mėnesių amžiuje buvo suleistas Prevenar 13, arba buvo suleistos 4 Prevenar 13 dozės.

Suleidus vienkartinę Prevenar 13 dozę vaikams 3,4 metų amžiuje, nepriklausomai nuo to, kokia vakcina (Prevenar ar Prevenar 13) jie buvo paskiepyti anksčiau, pasireiškė patikimas antikūnų atsakas ir į 7 bendrus serotipus, ir į papildomus 6 serotipus, esančius Prevenar 13 sudėtyje.

Pneumokokų sukeltų ligų stebėjimo duomenys, sukaupti per laikotarpį po Prevenar patekimo į rinką 2000 m., nerodo, kad imunitetas, įgytas paskiepijus Prevenar kūdikystėje, silpnėtų bėgant laikui.

#### Neišnešioti kūdikiai

Prevenar 13 saugumas ir imunogeniškumas buvo vertintas maždaug 100 per anksti gimusių kūdikių, skiriant ji 2, 3, 4 ir 12 mėnesiais (vidutinis apskaičiuotas nėštumo amžius [EGA] buvo 31 savaitė, nuo 26 iki 36 savaičių grupėje) ir palygintas su maždaug 100 laiku gimusių kūdikių (EGA vidurkis 39 savaitės, nuo 37 iki 42 savaičių grupėje).

Per anksti gimusių kūdikių ir laiku gimusių kūdikių imuninis atsakas buvo lyginamas pagal kūdikių, pasiekusių pneumokokinio polisacharido IgG surišančio antikūno koncentraciją  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  praėjus 1 mėnesiui po dozių serijos suleidimo kūdikiams, santyki, atliekant Prevenar 13 ir Prevenar imunogeniškumo palyginimą remtasi PSO rekomendacijomis.

Daugiau kaip 85 % neišnešiotų kūdikių grupėje pneumokokinio polisacharido IgG surišančio antikūno koncentracija buvo  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , praėjus 1 mėnesiui po dozių serijos suleidimo kūdikiams, išskyrus serotipus 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) ir 6B (72,7 %). Šių 3 serotipų neišnešiotų kūdikių, kurie reagavo į vakcinaciją, dalis buvo žymiai mažesnė, negu išnešiotų kūdikių. Praėjus vienam mėnesiui po dozės suleidimo pradėjusiam vaikščioti kūdikiui, kiekvienoje grupėje buvo >97% tiriamųjų, kurių antikūnų koncentracijos slenkstis buvo toks pat, išskyrus 3 serotipą (71% neišnešiotų kūdikių ir 79 % išnešiotų kūdikių). Nėra žinoma, ar neišnešiotų kūdikių organizme imunologinė atmintis pasireiškia visiems serotipams. Apskritai serotipo specifiniai IgGM GMC buvo žemesni neišnešiotų kūdikių nei išnešiotų.

Po dozių serijos suleidimo kūdikiams, išnešiotų ir neišnešiotų kūdikių OPA TGV buvo panašūs, išskyrus 5 serotipą, kurio OPA TGV neišnešiotų naujagimių organizme buvo mažesnis. Po dozės suleidimo pradėjusiam vaikščioti kūdikiui OPA TVG, palyginti su rodmeniu po dozių serijos suleidimo kūdikiams, buvo panašus ar mažesnis 4 serotipams (4, 14, 18C ir 19F) bei statistiškai reikšmingai didesnis 6 iš 13 serotipų (1, 3, 5, 7F, 9V ir 19A) neišnešiotiems kūdikiams bei 10 iš 13 serotipų (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ir 23F) išnešiotiems kūdikiams.

#### Vaikai (12-59 mėnesių), kuriems užbaigtas visas vakcinacijos kursas Prevenar (7-valente vakcina)

Pavartojus vienkartinę Prevenar 13 dozę vaikams (12-59 mėnesių), kurie laikomi užbaigę visą vakcinacijos kursą Prevenar (7-valente vakcina) (2 arba 3 pirminio kurso dozės plus revakcinacijos

dozė), vaikų, kurių serume IgG koncentracijos buvo  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ir OPA titrai  $\geq 1:8$ , dalis buvo ne mažesnė kaip 90 %. Vis dėlto IgG 3 (1, 5 ir 6A serotipams) iš 6 papildomų serotipų KGV ir OPA TGV buvo mažesni, palyginti su vaikų, kuriems ankstesnės vakcinacijos metu buvo suleista bent viena Prevenar 13 dozė. Mažesnių KGV ir TGV klinikinė reikšmė kol kas nežinoma.

#### Nepaskiepyti vaikai (12-23 mėnesių)

Prevenar (7-valentės vakcinos) tyrimai su nepaskiepytais kūdikiais (12-23 mėnesių) parodė, kad reikia 2 dozių, norint pasiekti IgG 6B ir 23F koncentracijas serume, kurios būtų panašios į sukeltas 3 dozių kurso kūdikiams.

#### Vaikai ir paaugliai nuo 5 iki 17 metų

Atviro tyrimo, kuriame dalyvavo 592 sveiki vaikai ir paaugliai, įskaitant sergančiuosius astma (17,4 %), kurie linkę sirgti pneumokokų sukeltomis infekcinėmis ligomis, duomenimis, Prevenar 13 sukėlė imuninį atsaką į visus 13 serotipų. Buvo suleista vienkartinė Prevenar 13 dozė vaikams nuo 5 iki 10 metų, kurie anksčiau buvo paskiepyti bent 1 Prevenar doze, ir vaikams bei paaugliams nuo 10 iki 17 metų, kurie anksčiau niekada nebuvo skiepyti pneumokokine vakcina.

Atsižvelgiant į IgG koncentraciją serume, ir vaikus nuo 5 iki 10 metų, ir vaikus bei paauglius nuo 10 iki 17 metų paskiepėjus Prevenar 13, imuninis atsakas į 7 paplitusius serotipus buvo ne blogesnis nei paskiepėjus Prevenar, o imuninis atsakas į 6 papildomus serotipus paskiepėjus Prevenar 13 buvo ne blogesnis, palyginti su imuniniu atsaku po ketvirtosios dozės kūdikiams, paskiepytiems 2, 4, 6 ir 12-15 gyvenimo mėnesiais.

Vaikų ir paauglių nuo 10 iki 17 metų organizme 12 iš 13 serotipų OPA titrų TGV praėjus 1 mėnesiui po vakcinacijos buvo ne blogesni už OPA titrų TGV 5-10 metų amžiaus grupėje (išskyrus 3 serotipą).

#### Imuninis atsakas po poodinės injekcijos

Prevenar 13 poodinės injekcijos vartojimas buvo įvertintas nelyginamojo tyrimo metu, atlikto 185 sveikiems Japonų kūdikiams ir vaikams, kurie gavo 4 dozes dviejų, keturių, šešių ir 12-15 mėnesių amžiaus. Tyrimai parodė, kad saugumas ir imunogeniškumas buvo paprastai panašūs su tais, kurie buvo stebimi injekcijos į raumenis vartojimo tyrimų metu.

#### Prevenar 13 veiksmingumas

##### *Invazinės pneumokokinės ligos*

Anglijos Visuomenės Sveikatos paskelbtais duomenimis, po ketverių metų, kai Prevenar pradėtas skirti kaip dviejų dozių pirminis kursas kūdikiams su imunizaciją stiprinančia doze antraisiais gyvenimo metais, ir vakcina skiepijosi 94 % gyventojų, Anglijoje ir Velse ligų atvejų, sukeltų 7 vakcinos serotipų, sumažėjo 98 % (95 % PI 95; 99). Vėliau, praėjus ketveriems metams po pakeitimo į Prevenar 13, papildomas IPL dažnumo sumažėjimas dėl Prevenar 7 serotipų siekė nuo 76 % tarp jaunesnių, nei 2 metų vaikų, iki 91 % tarp 5–14 metų vaikų. Kiekvieno iš 5 papildomų Prevenar 13 serotipų atvejų sumažėjimas (5 serotipo IPL atvejų nepastebėta) pagal amžiaus grupes parodytas 2 lentelėje ir jis siekė nuo 68 % (3 serotipas) iki 100 % (6A serotipas) tarp jaunesnių, nei 5 metų vaikų. Žymus dažnumo sumažėjimas taip pat pastebėtas vyresnio amžiaus grupėse, kurių atstovai nebuvo skiepyti Prevenar 13 (netiesioginis poveikis).

**2 lentelė. Konkretaus serotipo atvejų skaičius ir IPL dažnumo mažėjimas 2013–2014 m., palyginti su nuo 2008–2009 m. iki 2009–2010 m. (2008–2010 m.) duomenimis, pagal amžių Anglijoje ir Velse**

	< 5 metų amžiaus			5–64 metų amžiaus			≥ 65 metų amžiaus		
	2008–2010 <sup>§</sup>	2013–2014 <sup>§</sup>	Dažnumo mažėjimas, % (95 % PI*)	2008–2010 <sup>§</sup>	2013–2014 <sup>§</sup>	Dažnumo mažėjimas, % (95 % PI*)	2008–2010 <sup>§</sup>	2013–2014 <sup>§</sup>	Dažnumo mažėjimas, % (95 % PI*)
<b>Papildomi serotipai, kuriuos apima 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> Koreguota pagal proporciją su nustatyto serotipo mėginių su trūkstamu amžiumi dalikliu, palyginti su 2009–2010 m., ir pagal bendrą invazinių pneumokokinių ligų iki 2009–2010 m. tendenciją (po to nebuvo taikoma tendencijos korekcija). <sup>*</sup> 95 % PI padidinta nuo Puasono intervalo, remiantis per didelę 2,1 sklaidą, pastebėta modeliuojant 2000–2006 m. visus IPL duomenis iki Prevenar vartojimo. <sup>**</sup> p < 0,005 apima 6A, kai p = 0,002									

#### *Vidurinės ausies uždegimas (VAU)*

Paskelbto Izraelyje atlikto tyrimo duomenimis, vartojant dviejų dozių pirminį kursą su imunizaciją stiprinančia doze antraisiais gyvenimo metais, Prevenar 13 poveikis VAU buvo tirtas pasitelkus populiacijos aktyvaus stebėjimo sistemą, pasėjus jaunesnių nei 2 metų Izraelio vaikų, sergančių VAU, timpanocentezės būdu gauto vidurinės ausies skysčio mėginių pasėlių.

Atsiradus Prevenar, vėliau – Prevenar 13, Prevenar serotipų bei serotipo 6A atvejų dažnis sumažėjo nuo 2,1 iki 0,1 atvejo 1000 vaikų (95 %), taip pat nuo 0,9 iki 0,1 atvejo 1000 vaikų (89 %) sumažėjo papildomų Prevenar 13 serotipų – 1, 3, 5, 7F ir 19A – dažnis. Bendrai metinis visų pneumokokinių

VAU atvejų kiekis sumažėjo nuo 9,6 iki 2,1 atvejo 1000 vaikų (78 %) tarp 2004 metų liepos (prieš atsirandant Prevenar) ir 2013 metų liepos (po Prevenar 13 atsiradimo).

### *Plaučių uždegimas*

Prancūzijoje atlikto daugiacentrio stebimojo tyrimo, kuriame buvo lyginami laikotarpiai prieš Prevenar pakeitimą į Prevenar 13 ir po pakeitimo, duomenimis, 16 % (nuo 2060 iki 1725 atvejų) sumažėjo visų nuo 1 mėnesio iki 15 metų amžiaus vaikų visuomenėje įgytos pneumonijos (VIP) atvejų skaičius skubiosios medicinos skyriuose. VIP atvejų su pleuros efuzija sumažėjo 53 % (nuo 167 iki 79 atvejų) ( $p < 0,001$ ), o mikrobiologiškai patvirtintų pneumokokų sukeltų VIP atvejų sumažėjo 63 % (nuo 64 iki 24 atvejų) ( $p < 0,001$ ). Antrais metais po Prevenar 13 atsiradimo bendrasis VIP atvejų skaičius dėl Prevenar 13 6 papildomų vakcinų serotipų sumažėjo 74 % (nuo 27 iki 7 izoliuotų atvejų).

Ryškiausias visų pneumonijos atvejų sumažėjimas buvo jaunesnėse vakcinacijos grupėse. Jaunesniems, nei 2 metų sumažėjo 31.8% (nuo 757 iki 516 atvejų) ir 2-5 metų vaikams 16.6% (nuo 833 iki 695 atvejų) sumažėjo atitinkamai. Vyresnių, daugiausia neskiepytų vaikų (vyresnių nei 5 metų), pneumonijos atvejų dažnis nekito viso tyrimo metu.

Tęstinio stebėjimo sistemos (nuo 2004 m. iki 2013 m.), skirtos Prevenar, vėliau – Prevenar 13 poveikiui VIP tirti jaunesniems nei 5 metų amžiaus vaikams Pietų Izraelyje, duomenimis, taikant 2 dozių pirminę seriją su imunizaciją stiprinančia doze antraisiais gyvenimo metais, atsiradus Prevenar 13, 68 % (95 % PI 73; 61) sumažėjo ambulatorinių apsilankymų ir 32 % (95 % PI 39; 22) hospitalizacijų dėl alveolinės VIP, palyginti su laikotarpiu prieš Prevenar atsiradimą.

### Poveikis nosiaryklės mikroflorai

Prancūzijoje atlikto vaikų, sergančių ūminiu vidurinėsios ausies uždegimu, stebėjimo tyrimo duomenimis, buvo įvertinti nosiaryklėje (NR) esančių pneumokokų serotipų pokyčiai po paskiepijimo Prevenar (7-valente vakcina) ir vėliau – Prevenar 13. Prevenar 13 reikšmingai sumažino bendrąjį 6 papildomų serotipų (ir 6C serotipo) aptikimą bei atskirų 6C, 7F, 19A serotipų aptikimą NR, palyginus su paskiepijimu Prevenar. Taip pat rečiau buvo aptiktas ir 3 serotipas (2,5 %, palyginti su 1,1 %;  $p = 0,1$ ), o 1 ir 5 serotipų neaptikta.

Paskiepijimo pneumokokine konjuguota vakcina įtaka nosiaryklės mikroflorai buvo tirta Izraelyje atlikto atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo, kurio metu kūdikiai 2, 4, 6 ir 12 gyvenimo mėnesiais buvo paskiepyti arba Prevenar 13, arba Prevenar (7-valente vakcina), metu. Prevenar 13 reikšmingai sumažino bendrąjį naujai nustatomų 6 papildomų serotipų (ir 6C serotipo) aptikimą bei atskirų 1, 6A, 6C, 7F, 19A serotipų aptikimą NR, palyginus su paskiepijimu Prevenar. 3 serotipo aptikimo sumažėjimo nepastebėta, o kolonizavimas 5 serotipu aptiktas pernešygiškai, kad būtų galima įvertinti poveikį. Šeši iš kitų 7 paplitusių serotipų buvo aptinkami NR panašiu dažnumu abiejų vakcinų grupėse. Reikšmingai rečiau buvo aptinkamas 19F serotipas.

Šiame tyrime buvo nustatytas *S. pneumoniae* serotipų 19A, 19F ir 6A sumažėjimas, kurie nejautrūs daugeliui antibiotikų. Sumažėjimo ribos buvo tarp 34% ir 62% priklausomai nuo serotipo ir antibiotiko.

### Prevenar (7-valentės vakcinų) apsaugos veiksmingumas kūdikiams ir vaikams

7-valentės Prevenar veiksmingumas tirtas atliekant du didelius klinikinius tyrimus – Šiaurės Kalifornijos *Kaiser Permanente* (NCKP) tyrimą ir Suomijos vidurinės ausies uždegimo tyrimą (FinOM). Abu tyrimai buvo randomizuoti, dvigubai akli, aktyviai kontroliuojami tyrimai, kuriuose kūdikiai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti skiepyti Prevenar arba kontroline vakcina (NCKP – meningokokinės serogrupės C CRM konjuguota [MnCC] vakcina; FinOM – hepatito B vakcina), taikant keturių dozių kursą 2, 4, 6 ir 12-15 mėnesių amžiuje. Šių tyrimų veiksmingumo (apsaugant nuo invazinių pneumokokinių ligų, plaučių uždegimo ir ūmaus vidurinės ausies uždegimo) rezultatai pateikti toliau (3 lentelėje).

<b>3 lentelė. 7-valentės Prevenar veiksmingumo rezultatų suvestinė<sup>1</sup></b>			
<b>Tyrimas</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95 % PI</b>
NCKP: vakcinos serotipo sukelti IPL <sup>3</sup>	30 258	97 %	85, 100
NCKP: klinikinis plaučių uždegimas su nenormalia krūtinės rentgenograma	23 746	35 %	4, 56
NCKP: Ūmus vidurinės ausies uždegimas (VAU) <sup>4</sup>	23 746		
Bendras epizodų skaičius		7 %	4, 10
Pasikartojantis VAU (3 epizodai per 6 mėn. arba 4 epizodai per 1 metus)		9 %	3, 15
Pasikartojantis VAU (5 epizodai per 6 mėn. arba 6 epizodai per 1 metus)		23 %	7, 36,3
Timpanostominio vamzdelio įstatymas		20 %	2, 35
FinOM: VAU	1 662		
Bendras epizodų skaičius		6 %	-4, 16
Visi pneumokokiniai VAU		34 %	21, 45
Vakcinos serotipo sukelti VAU		57 %	44, 67
<sup>1</sup> Pagal protokolą			
<sup>2</sup> Vakcinos veiksmingumas			
<sup>3</sup> Nuo 1995 m. spalio iki 1999 m. balandžio 20 d.			
<sup>4</sup> Nuo 1995 m. spalio iki 1998 m. balandžio 30 d.			

#### Prevenar (7-valentės vakcinos) veiksmingumas

7-valentės Prevenar veiksmingumas (tiesioginis ir netiesioginis poveikis) apsaugant nuo pneumokokinių ligų vertintas įgyvendinant imunizacijos programas, taikančias trijų ir dviejų dozių pirminio skiepijimo kursą kūdikiams su imunizaciją sustiprinančiomis dozėmis (4 lentelė). Po plataus Prevenar vartojimo IPL dažnis tolygiai ir žymiai mažėjo.

Naudojant patikros metodą, Jungtinėje Karalystėje nustatytas 2 dozių vartojimo iki 1 metų amžiaus specifinis veiksmingumas prieš 6B ir 23F serotipus sudarė atitinkamai 66 % (-29, 91 %) ir 100 % (25, 100 %).

<b>4 lentelė. 7-valentės Prevenar veiksmingumo apsaugant nuo invazinės pneumokokinės ligos rezultatų suvestinė</b>			
<b>Šalis (pateikimo į rinką metai)</b>	<b>Rekomenduojamas planas</b>	<b>Ligos atvejų sumažėjimas, %</b>	<b>95 % PI</b>
JK (Anglija ir Velsas) <sup>1</sup> (2006 m.)	2, 4 + 13 mėnesiai	Vakcinos serotipai: dvi dozės iki 1 metų amžiaus: 85 %	49, 95 %
JAV (2000 m.)  < 5 <sup>2</sup> vaikai	2, 4, 6 + 12–15 mėnesiai	Vakcinos serotipai: 98 % Visi serotipai: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
≥ 65 <sup>3</sup> asmenys		Vakcinos serotipai: 76 % Visi serotipai: 38 %	NT NT
Kanada (Kvebekas) <sup>4</sup> (2004 m.)	2, 4 + 12 mėnesiai	Visi serotipai: 73 % Vakcinos serotipai: 2 dozių skiepijimo kursas kūdikiams: 99 % Įvykdytas planas: 100 %	NT 92, 100 % 82, 100 %

<sup>1</sup>< 2 metų amžiaus vaikai. Apskaičiuotas vakcinos veiksmingumas pagal 2008 m. birželio duomenis (Broome metodas).

<sup>2</sup>2005 m. duomenys.

<sup>3</sup>2004 m. duomenys.

<sup>4</sup>< 5 metų amžiaus vaikai. Nuo 2005 m. sausio iki 2007 m. gruodžio. Išsamių 2+1 plano veiksmingumo duomenų dar nėra.

### *Ūminis vidurinės ausies uždegimas*

Taip pat stebėtas pagal 3+1 planą vartojamo Prevenar veiksmingumas apsaugant nuo ūmaus vidurinės ausies uždegimo ir plaučių uždegimo nuo vakcinės įtraukimo į nacionalinę imunizacijos programą. Pagal retrospektyvų didelės JAV draudimo duomenų bazės įvertinimą, jaunesnių kaip 2 metų vaikų apsilankymų dėl VAU sumažėjo 42,7 % (95 % PI, 42,4–43,1 %), receptų VAU gydyti – 41,9 %, palyginti su pradiniais duomenimis iki licencijos gavimo (2004 m. plg. 1997-99 m.). Panaši analizė parodė, kad hospitalizacijos ir ambulatorinių apsilankymų dėl įvairių priežasčių sukkelto plaučių uždegimo sumažėjo atitinkamai 52,4 % ir 41,1 %. Jaunesnių kaip 2 metų vaikų hospitalizacijos ir ambulatorinių apsilankymų konkrečiai dėl pneumokokinio plaučių uždegimo sumažėjo atitinkamai 57,6 % ir 46,9 %, palyginti su pradiniais duomenimis iki licencijos gavimo (2004 m. plg. 1997-99 m.). Nors tokio tipo stebėjimo analizės nerodo tiesioginio priežasties ir pasekmės ryšio, šie duomenys rodo, kad Prevenar vaidina svarbų vaidmenį mažinant gleivinės ligų (VAU ir plaučių uždegimo) atvejus tikslinėje populiacijoje.

### Veiksmingumo tyrimas su 65 metų ir vyresniais suaugusiais

Veiksmingumas prieš vakcinės tipo (VT) pneumokokinę VĮP ir IPL buvo vertinamas Nyderlanduose atliekant didelės apimties atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą CAPiTA (angl. *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial*, suaugusiųjų imunizacijos nuo visuomenėje įgytos pneumonijos tyrimas). 65 metų arba vyresniems 84 496 tiriamiesiems buvo skirta viena Prevenar 13 vakcina arba placebo (atsitiktinių imčių santykis – 1:1).

CAPiTA tyrime dalyvavo  $\geq 65$  metų savanoriai, kurių demografinės ir sveikatos būklės charakteristikos gali skirtis nuo tų, kurie kreipiasi dėl vakcinacijos.

Pirmi radiologiniu krūtinės ląstos rentgenologiniu tyrimu patvirtintos pneumonijos epizodai, kai prirėkė hospitalizacijos, buvo nustatyti apytikriai 2 % šios populiacijos tiriamųjų ( $n = 1\ 814$ ), iš jų buvo 329 patvirtintos pneumokokinės VĮP atvejai ir 182 VT pneumokokinės VĮP atvejai pagal protokolą gydytoje ir modifikuotoje ketinamų gydyti pacientų (angl. *modified intent to treat*, mITT) populiacijoje.

Veiksmingumas pagal protokolą gydytai populiacijai buvo įrodytas vertinant pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis (5 lentelė).

<b>5 lentelė. Vakcinės veiksmingumas (VV) pagal tyrimo CAPiTA pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis (pagal protokolą gydytai populiacijai)</b>					
Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Atvejai			VV (%) (95,2 % PI)	p vertė
	Iš viso	Prevenar 13 grupė	Placebo grupė		
<i>Pagrindinė vertinamoji baigtis</i>					
<b>Pirmas patvirtintos VT pneumokokinės VĮP epizodas</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Antrinės vertinamosios baigtys</i>					
<b>Pirmas patvirtintos NB/NI<sup>1</sup> vakcinės tipo pneumokokinės VĮP epizodas</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Pirmas VT IPL<sup>2</sup> epizodas</b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

<sup>1</sup>NB/NI – nebakterinė / neinvazinė

Apsauginis poveikis nuo pirmojo VT pneumokokinės VĮP, NB/NI VT pneumokokinės VĮP ir VT IPL epizodo išliko viso 4 metų trukmės tyrimo metu.

Tyrimas nebuvo skirtas nustatyti veiksmingumą pogrupiuose, ir tiriamųjų, kurių amžius  $\geq 85$  metai, skaičius nebuvo pakankamas, norint nustatyti veiksmingumą šioje amžiaus grupėje.

*Post hoc* analizė buvo naudojama norint įvertinti šiuos visuomenės sveikatos rezultatus pagal klinikinę VĮP (kaip apibrėžta tyrime CAPI TA ir remiantis klinikiniais duomenimis, neatsižvelgiant į radiologinį infiltracijos ar etiologinį patvirtinimą): vakcinės veiksmingumą (VV), paplitimo sumažėjimą (PS) ir skiepytųjų asmenų skaičių (SAS) (6 lentelė).

PS, dar vadinamas ligos, kurios išvengiama skiepijant, paplitimu, – tai ligos, kurios išvengiama skiepijant, atvejų skaičius 100 000 pacientų stebėjimo metų.

6 lentelėje SAS – tai rodiklis, nustatantis, kiek asmenų reikia paskiepyti, kad būtų išvengta vieno klinikinio VĮP atvejo.

6 lentelė. Vakcinės veiksmingumas (VV) pagal klinikinę VĮP*							
	Epizodai		Vakcinės veiksmingumas <sup>1</sup> % (95 % PI) (vienpusė p vertė)	Paplitimas 100 000 pacientų stebėjimo metų (PSM)		Paplitimo sumažėjimas <sup>2</sup> (95 % PI)	Skiepytųjų asmenų skaičius <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebas		Prevenar 13	Placebas		
Visų epizodų analizė	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Pirmo epizodo analizė	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Pacientai, kuriems yra mažiausiai 2 iš šių būklių: kosulys; pūlingi skrepliai, temperatūra  $> 38$  °C arba  $< 36,1$  °C; pneumonija (auskultuojant aptikti simptomai); leukocitozė; C reaktyviojo baltymo vertė  $> 3$  kartus viršija viršutinę normos ribą; hipoksemija, kai deguonies parcialinis slėgis  $< 60$  mm Hg, kvėpuojant kambario oru.

<sup>1</sup> Apskaičiuojant VV, buvo naudotas Puasono atsitiktinio poveikio regresijos modelis.

<sup>2</sup> Šimtui tūkstančių (100 000) pacientų stebėjimo metų. PS apskaičiuojamas kaip paplitimas placebo grupėje minus paplitimas vakcinės grupėje ir matematiškai buvo lygus  $VV \times$  paplitimas placebo grupėje.

<sup>3</sup> Remiantis 5 metų apsauginio poveikio trukme. SAS nėra norma, vietoje to jis parodo išvengtų ligos atvejų skaičių tam tikram skiepytųjų asmenų skaičiui. SAS taip pat atsižvelgia į tyrimo trukmę arba apsauginio poveikio trukmę ir yra apskaičiuojamas 1 padalijus iš PS ir apsauginio poveikio (arba tyrimo) trukmės sandaugos ( $= 1 / (PS \times$  trukmė).

### Imunogeniškumo tyrimai su 18 metų ir vyresniais bei senyvais suaugusiais

Su apsauga susijusi serotipui specifinių pneumokokinio polisacharidinio IgG prisijungiančių antikūnų ribinė koncentracija suaugusiesiems nebuvo nustatyta. Visų pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu buvo naudojamas serotipui specifinis opsonofagocitozės mėginys (angl., *opsonophagocytosis assay* [OPA]) kaip pakaitalas galimam veiksmingumui apsaugant nuo invazinės pneumokokų sukeltos ligos ir pneumonijos įvertinti. OPA titrų geometriniai vidurkiai (TGV) buvo apskaičiuoti praėjus vienam mėnesiui po kiekvieno paskiepavimo. OPA titrai buvo išreiškiami kaip didžiausias abipusis praskiedimas serume, kuris sumažino pneumokokų išlikimą ne mažiau kaip 50 %.

Pagrindžiamieji Prevenar 13 tyrimai buvo suplanuoti taip, kad parodytų, jog praėjus vienam mėnesiui po paskiepavimo vakcina, funkcinis OPA antikūnų atsakas į 13 serotipų yra ne blogesnis, o į kai kuriuos iš 12 paplitusių serotipų, esančių licencijuotoje 23-valentėje pneumokokinėje polisacharidinėje vakcinoje [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], – geresnis. Vertinant atsaką į serotipą 6A,



kuris yra specifinis Prevenar 13, buvo nustatyta, kad specifiniai OPA titrai padidėjo 4 kartais, palyginti su prieš skiepimą buvusiais rodmenimis.

Europoje ir JAV buvo atlikti penki klinikiniai tyrimai, kurių metu buvo įvertintas Prevenar 13 imunogeniškumas skirtingose amžiaus grupėse 18–95 metų ribose. Šiuo metu yra pateikiami Prevenar 13 klinikinių tyrimų imunogeniškumo duomenys apie 18 metų ir vyresnius suaugusiuosius, įskaitant 65 metų ir vyresnius suaugusiuosius, kurie anksčiau (prieš 5 metus prieš priimant į tyrimą) buvo paskiepyti viena arba daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozių. Kiekviename tyrime dalyvavo sveiki suaugusieji ir suaugusieji, kurių imuninės sistemos būklė buvo normali ir kuriems buvo nustatyta stabili gretutinė būklė, kuri, kaip žinoma, gali didinti polinkį susirgti pneumokokų sukeltomis infekcinėmis ligomis (pvz., lėtinė širdies ir kraujagyslių liga, lėtinė plaučių liga, įskaitant astmą, inkstų funkcijos sutrikimai ir cukrinis diabetas, lėtinė kepenų liga, įskaitant alkoholio sukeltą kepenų ligą), ir suaugusieji, turintys rizikos veiksnių, pavyzdžiui: rūkymas ir piktnaudžiavimas alkoholiu.

Buvo įrodytas Prevenar 13 imunogeniškumas ir saugumas 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems, įskaitant anksčiau paskiepytus pneumokokine polisacharidine vakcina.

*Anksčiau 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina neskiepyti suaugusieji*

Palyginamojo vienas prie vieno tyrimo, kuriame dalyvavo 60-64 metų suaugusieji, metu tiriamiesiems buvo suleista arba viena Prevenar 13, arba viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė. To paties tyrimo metu kitos grupės 50-59 metų ir kitos grupės 18–49 metų suaugusiesiems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė.

7 lentelėje palyginti OPA TGV praėjus vienam mėnesiui po dozės suleidimo 60-64 metų tiriamiesiems, kuriems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė arba viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė, ir 50-59 metų tiriamiesiems, kuriems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė.

7 lentelė. OPA TGV 60-64 metų suaugusiesiems, kuriems buvo suleista Prevenar 13 arba 23-valentė pneumokokinės polisacharidinė vakcina (PPSV23), ir 50-59 metų suaugusiesiems, kuriems buvo suleista Prevenar 13 <sup>a,b,c</sup>							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13 50-59, palyginti su 60-64 metų		Prevenar 13, palyginti su PPSV23, 60-64 metai	
	50-59 metai n=350-384	60-64 metai n=359-404	60-64 metai n=367-402				
Serotipas	TGV	TGV	TGV	GVS	(95% PI)	GVS	(95% PI)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A†	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

<sup>a</sup> Neblogesnis rezultatas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis už 0,5.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis už 1.

° 6A† serotipui, kuris yra specifinis Prevenar 13, statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis už 2.

Remiantis 60-64 metų suaugusiųjų duomenimis, OPA TGV dvylikai serotipų, esančių abiejose vakcinose, vartojant Prevenar 13 buvo neblogesni už OPA TGV, nustatytus vartojant 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną. Nustatyta, kad OPA titrai 9 serotipams buvo statistiškai reikšmingai didesni tiriamųjų, kuriems buvo suleista Prevenar 13.

Remiantis 50-59 metų suaugusiųjų duomenimis, OPA TGV visiems 13 serotipų, esančių Prevenar 13 sudėtyje, buvo neblogesni, palyginti su 60-64 metų suaugusiųjų atsaku į Prevenar 13. Imuninis atsakas į 9 serotipus priklausė nuo amžiaus ir 50-59 metų suaugusiųjų grupėse atsakas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei 60-64 metų suaugusiųjų.

Visų  $\geq 50$  metų suaugusiųjų, kuriems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė, OPA titrai 6A serotipui buvo reikšmingai didesni nei  $\geq 60$  metų suaugusiųjų, kuriems buvo suleista viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė.

Praėjus vieneriems metams po Prevenar 13 suleidimo, OPA titrai sumažėjo, palyginti su buvusiais praėjus vienam mėnesiui po paskiepijimo, vis dėlto išsilaikė didesni už pradinis OPA titrus visiems serotipams.

	Pradiniai OPA TGV	OPA TGV, praėjus vieneriems metams po paskiepijimo Prevenar 13
50-59 metų suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	Nuo 5 iki 45	Nuo 20 iki 1 234
60-64 metų suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	Nuo 5 iki 37	Nuo 19 iki 733

8 lentelėje palyginti 18–49 ir 60–64 metų amžiaus pacientų OPA TGV praėjus 1 mėnesiui po vienkartinės Prevenar 13 dozės suleidimo

<b>8 lentelė. OPA TGV 18–49 ir 60–64 metų amžiaus suaugusiesiems suleidus Prevenar 13<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18–49 metų N = 836–866</b>	<b>60–64 metų N = 359–404</b>	<b>18–49 metų, palyginti su 60–64 metų</b>	
<b>Serotipas</b>	TGV <sup>b</sup>	TGV <sup>b</sup>	GVS	(95 % PI) <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> Neblogesnis rezultatas buvo apibrėžtas kaip apatinė dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis nei

0,5.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibrėžtas kaip apatinė dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis nei 1.

<sup>c</sup> Santykio pasikliautinieji intervalai (PI) yra atvirkštinė pasikliautinių intervalų, paremtų vidutinių matavimų logaritmų skirtumų Studento t reikšmių pasiskirstymu, transformacija.

18–49 metų amžiaus suaugusiųjų atsakas į visų 13 Prevenar 13 serotipų OPA TGV buvo ne blogesnis nei 60–64 metų amžiaus suaugusiųjų atsakas į Prevenar 13.

Praėjus vieniems metams po paskiepijimo Prevenar 13, OPA titrai buvo mažesni, palyginti su buvusiais praėjus vienam mėnesiui po paskiepijimo, vis dėlto visų serotipų OPA titrai išsilaikė didesni už pradinius.

	Pradiniai OPA TGV	OPA TGV praėjus vieniems metams po paskiepijimo Prevenar 13
18–49 metų amžiaus suaugusieji, anksčiau neskiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	5–186	23–2 948

*Anksčiau 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina skiepyti suaugusieji*

Imuninis atsakas į Prevenar 13 ir 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną buvo palygintas vienas prie vieno tyrimu, kuriame dalyvavo  $\geq 70$  metų suaugusieji, kuriems buvo suleista viena pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė ne anksčiau kaip prieš 5 metus prieš tiriamosios vakcinos suleidimą.

9 lentelėje palyginti OPA TGV praėjus vienam mėnesiui po dozės suleidimo  $\geq 70$  metų tiriamiesiems, kurie buvo skiepyti pneumokokine polisacharidine vakcina, suleidus arba vieną Prevenar 13 dozę, arba vieną 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozę.

**9 lentelė. OPA TGV pneumokokine polisacharidine vakcina skiepytiems  $\geq 70$  metų suaugusiesiems suleidus arba Prevenar 13, arba 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozę (PPSV23)<sup>a,b,c</sup>**

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

<sup>a</sup> Neblogesnis rezultatas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95% PI riba, kai GVS buvo didesnis už 0,5.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95% PI riba, kai GVS buvo didesnis už 1.

° 6A† serotipui, kuris yra specifinis Prevenar 13, statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95% PI riba, kai GVS buvo didesnis už 2.

Suaugusieji, kuriems prieš 5 metus prieš klinikinį tyrimą buvo suleista pneumokokinė polisacharidinė vakcina, OPA TGV suleidus Prevenar 13 buvo ne blogesni už atsaką į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną 12 paplitusių serotipų. Be to, šiuo tyrimu buvo nustatyti statistiškai reikšmingai didesni OPA TGV 10 iš 12 paplitusių serotipų. Imuninis atsakas į 6A serotipą buvo statistiškai reikšmingai didesnis suleidus Prevenar 13 nei po paskiepijimo 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina.

Praėjus vieneriems metams po 70 metų ir vyresnių suaugusiųjų, kurie ne anksčiau kaip prieš 5 metus prieš priimant į tyrimą buvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, paskiepijimo Prevenar 13, OPA titrai buvo mažesni, palyginti su buvusiais praėjus vienam mėnesiui po paskiepijimo, vis dėlto OPA titrai visiems serotipams išsilaikė didesni už pradinius.

	Pradiniai OPA TGV	OPA TGV praėjus vieneriems metams po paskiepijimo Prevenar 13
≥ 70 metų suaugusieji, kurie ne anksčiau kaip prieš 5 metus prieš priimant į tyrimą buvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	Nuo 9 iki 122	Nuo 18 iki 381

#### Imuninis atsakas atskirose populiacijose

Asmenys, sergantys toliau nurodytomis ligomis, turi padidintą pneumokokinės ligos riziką. Prevenar 13 sukkelto antikūnų lygio klinikinė reikšmė šioms atskiroms populiacijoms nėra žinoma.

#### *Pjautuvo pavidalo ląstelių liga*

Su 158 nuo ≥6 iki <18 metų amžiaus vaikais ir paaugliais, sergančiais pjautuvo pavidalo ląstelių liga, kurie anksčiau buvo skiepyti viena ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinės dozių mažiausiai prieš 6 mėnesius prieš įtraukiant į tyrimą, Prancūzijoje, Italijoje, Jungtinėje Karalystėje, JAV, Libane, Egipte ir Saudo Arabijoje buvo atliktas atviras vienos grupės tyrimas skiriant 2 dozes Prevenar 13 kas 6 mėnesius. Po pirmosios vakcinacijos Prevenar 13 sukeltas antikūnų lygis buvo matuojamas pagal IgG GMC ir OPA GMT, kurie buvo statistiškai žymiai aukštesni, palyginus su lygiu prieš vakcinaciją. Po antrosios dozės imuninis atsakas buvo panašus kaip ir po pirmosios dozės. Po antrosios dozės praėjus vieneriems metams pagal IgG GMC ir OPA GMT išmatuotas antikūnų lygis buvo aukštesnis nei tas, kuris buvo išmatuotas prieš pirmąją Prevenar 13 dozę, išskyrus IgG GMC 3 ir 5 serotipams, kuris buvo panašus.

#### *Papildomi Prevenar (7- valenčio) imunogeniškumo duomenys: vaikai, sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga*

Prevenar imunogeniškumas buvo tirtas atviro, daugiacentrio tyrimo su 49 kūdikiais, sergančiais pjautuvo pavidalo ląstelių liga, metu. Vaikai buvo vakcinuoti Prevenar (3 dozėmis kas vieną mėnesį nuo 2 mėnesių amžiaus); 46 iš šių 15-18 mėnesių amžiaus vaikų taip pat gavo 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną. Po pirminės imunizacijos 95,6 % tiriamųjų antikūnų lygis buvo mažiausiai 0,35 µg/ml visiems septyniems serotipams, esantiems Prevenar. Antikūnų prieš septynis serotipus koncentracijos žymiai padidėjo po polisacharidinės vakcinacijos, kas rodo, jog susidarė gera imunologinė atmintis.

#### *ŽIV infekcija*

#### *Vaikai ir suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo vakcinuoti pneumokokine vakcina*

ŽIV infekuoti vaikai ir suaugusieji, kurių CD4 kiekis ≥200 ląstelių/µl (vidurkis 717,0 ląstelių/µl),

virusų kiekis <50 000 kopijų/ml (vidurkis 2 090,0 kopijų/ml), kurie neserga su AIDS susijusia aktyvia liga ir kurie anksčiau nebuvo vakcinuoti pneumokokine vakcina, gavo 3 Prevenar 13 dozes. Pagal bendrąsias rekomendacijas vėliau buvo suleista viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė. Tarp vakcinų buvo daroma 1 mėnesio pertrauka. 259–270 tiriamųjų imuninis atsakas buvo vertinamas praėjus maždaug 1 mėnesiui nuo kiekvienos vakcinos dozės. Pagal IgG GMC ir OPA GMT po pirmosios dozės išmatuotas Prevenar 13 sukeltas antikūnų lygis buvo statistiškai žymiai aukštesnis, palyginti su prieš vakcinaciją buvusiu lygiu. Po antrosios ir trečiosios Prevenar 13 dozių imuninis atsakas buvo panašus ar aukštesnis negu po pirmosios dozės.

#### *Suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina*

ŽIV infekuoti suaugusieji  $\geq 18$  metų amžiaus, kurių  $CD4 \geq 200$  ląstelių/ $\mu l$  (vidurkis 609,1 ląstelės/ $\mu l$ ) ir viruso kiekis <50,000 kopijų/ml (vidurkis 330,6 kopijos/ml), kurie nesirgo aktyvia su AIDS susijusia liga ir anksčiau vakcinuoti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina mažiausiai prieš 6 mėnesius prieš įtraukiant į tyrimą, gavo 3 Prevenar 13 dozes – įtraukus į tyrimą, po 6 mėnesių ir po 12 mėnesių po pirmosios Prevenar 13 dozės. Imuninis atsakas buvo vertinamas 231-255 tiriamųjų praėjus maždaug 1 mėnesiui po kiekvienos Prevenar 13 dozės. Po pirmosios dozės Prevenar 13 sukeltas antikūnų lygis buvo matuojamas pagal IgG GMC ir OPA GMT, kuris buvo statistiškai žymiai aukštesnis, palyginus su lygiu prieš vakcinaciją. Po antrosios ir trečiosios Prevenar 13 dozių imuninis atsakas buvo panašus ar aukštesnis, negu po pirmosios dozės. Tyrimo metu 162 tiriamieji anksčiau buvo vartoję vieną 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozę, 143 tiriamieji - 2 dozes ir 26 tiriamieji - daugiau kaip dvi 23-valentės polisacharidinės vakcinos dozes. Tiriamųjų, kurie anksčiau gavo dvi ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozių, imuninis atsakas buvo panašus, kaip ir tiriamųjų, anksčiau gavusių vieną dozę.

#### *Hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas*

Vaikai ir suaugusieji, kuriems sulaukus  $\geq 2$  metų amžiaus buvo atliktas alogeninis hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas (HKLP) ir buvo pasiekta visiška gretutinės ligos hematologinė remisija arba, limfomos ir mielomos atveju, labai gera dalinė remisija, gavo tris Prevenar 13 dozes, tarp jų darant bent 1 mėnesio pertrauką. Pirmoji dozė buvo skirta nuo HKLP praėjus 3–6 mėnesiams. Ketvirtoji (sustiprinamoji) Prevenar 13 dozė buvo skirta nuo trečiosios dozės praėjus 6 mėnesiams. Pagal bendrąsias rekomendacijas viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė buvo skirta nuo ketvirtosios Prevenar 13 dozės praėjus 1 mėnesiui. 168–211 tiriamųjų imuninis atsakas pagal IgG GMC buvo vertinamas nuo vakcinacijos praėjus maždaug 1 mėnesiui. Po kiekvienos Prevenar 13 dozės padidėdavo antikūnų lygis. Palyginti su imuniniu atsaku, kuris pasireiškė po trečiosios dozės, po ketvirtosios Prevenar 13 dozės imuninis atsakas į visus serotipus buvo reikšmingai stipresnis. Funkcinių antikūnų titrai (OPA titrai) šiame tyrime nebuvo matuojami.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Duomenys nebūtinai.

## **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vienkartinės ir kartotinių dozių toksiškumo, lokalaus toleravimo bei poveikio reprodukcijai ir vystymuisi iki klinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

# **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

## **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas  
Gintaro rūgštis  
Polisorbatas 80

Injekcinis vanduo

Adjuvantas nurodytas 2 skyriuje.

## **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

0,5 ml injekcinės suspensijos flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (chlorobutilo gumos, kurios sudėtyje nėra latekso) padengtu nuplėšiamu sandarikliu aliuminio ir nuplėšiamu polipropileno dangteliu.

1, 5, 10, 25 ir 50 flakonų pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Laikant gali susidaryti baltų nuosėdų ir skaidraus supernatanto. Tai nėra gedimo požymis.

Prieš vartojimą, vakciną reikia gerai suplakti, kad susidarytų vienalytė balta suspensija ir apžiūrėti, ar joje nėra kietų dalelių ir (arba) suspensijos išvaizdos pokyčių. Jei yra, vartoti negalima.

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. gruodžio mėn. 09 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. rugsėjo 18 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prevenar 13 injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (13-valentė, adsorbuota)

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 dozėje (0,5 ml) yra

1 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
3 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
4 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
5 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
6A <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
6B <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	4,4 mikrogramo
7F <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
9V <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
14 <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
18C <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
19A <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
19F <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo
23F <sup>1</sup> serotipo pneumokokinio polisacharido	2,2 mikrogramo

<sup>1</sup> Konjuguotas su CRM<sub>197</sub> baltymu nešikliu ir adsorbuotas ant aliuminio fosfato.

1 dozėje (0,5 ml) yra maždaug 32 µg CRM<sub>197</sub> baltymo nešiklio ir 0,125 mg aliuminio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Tai daugiadozė preparato tiekimo forma. Dozių skaičių talpyklėje žr. 6.5 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje (4 dozės).

Vakcina yra vienalytė balta suspensija.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Kūdikių, vaikų ir paauglių nuo 6 savaičių iki 17 metų amžiaus aktyviajai imunizacijai nuo *Streptococcus pneumoniae* sukeltos invazinės ligos, plaučių uždegimo ir ūminio vidurinės ausies uždegimo.

18 metų amžiaus ir vyresnių suaugusiųjų bei senyvo amžiaus žmonių aktyviajai imunizacijai nuo *Streptococcus pneumoniae* sukeltos invazinės ligos ir pneumonijos.

Informaciją apie apsaugą nuo specifinių pneumokokų serotipų žr. 4.4 ir 5.1 skyriuose.

Prevenar 13 vartojimas turi būti paremtas oficialiomis rekomendacijomis, atsižvelgiant į invazinės ligos ir pneumonijos riziką, esančią skirtingoms amžiaus grupėms, kitus esančius susirgimus bei



skirtingą serotipų epidemiologiją įvairiuose geografiniuose regionuose.

## **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Skiepijimo Prevenar 13 planas turi būti paremtas oficialiomis rekomendacijomis.

### Dozavimas

#### Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Rekomenduojama kūdikiams, kuriems buvo sušvirkšta pirmoji Prevenar 13 dozė, baigti skiepijimo kursą naudojant Prevenar 13.

#### Nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių amžiaus kūdikiai

##### *Trijų dozių pirminis kursas*

Rekomenduojamą skiepijimo kursą sudaro keturios dozės po 0,5 ml. Pirminį kūdikių skiepijimo kursą sudaro trys dozės; pirmoji dozė paprastai skiriama 2 mėnesių kūdikiui, tarp skiepijimų turi būti bent 1 mėnesio pertrauka. Pirmąją dozę galima skirti kūdikiams nuo šešių savaičių. Ketvirtąją (imunizaciją sustiprinančią) dozę rekomenduojama skirti nuo 11 iki 15 mėnesių vaikams.

##### *Dviejų dozių pirminis kursas*

Taip pat, kai Prevenar 13 yra skiriamas kaip įprastos kūdikių imunizacijos programos dalis, galima taikyti trijų dozių po 0,5 ml režimą. Pirmąją dozę galima skirti nuo 2 mėnesių amžiaus, antrąją dozę skiriant praėjus 2 mėnesiams. Trečiąją (imunizaciją sustiprinančią) dozę rekomenduojama skirti nuo 11 iki 15 mėnesių vaikams (žr. 5.1 skyrių).

#### Neišnešioti kūdikiai (< 37 savaičių nėštumo)

Neišnešiotiems kūdikiams rekomenduojamą imunizacijos kursą sudaro keturios dozės, kiekviena po 0,5 ml. Pradinį kūdikių kursą sudaro trys dozės, pirmoji skiriama sulaukus 2 mėnesių amžiaus, po to tarp dozių turi būti ne mažesnis kaip 1 mėnesio intervalas. Pirmoji dozė gali būti skiriama sulaukus mažiausiai šešių savaičių amžiaus. Ketvirtąją (sustiprinančią) dozę rekomenduojama skirti tarp 11 ir 15 mėnesio amžiaus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### ≥ 7 mėnesių neskiepyti kūdikiai ir vaikai

##### *7–11 mėnesių kūdikiai*

Dvi dozės po 0,5 ml, darant tarp jų bent 1 mėnesio pertrauką. Trečioji dozė rekomenduojama antraisiais gyvenimo metais.

##### *12–23 mėnesių vaikai*

Dvi dozės po 0,5 ml, darant tarp jų bent 2 mėnesių pertrauką (žr. 5.1 skyrių).

##### *2–17 metų vaikai ir paaugliai*

Viena vienkartinė 0,5 ml dozė.

#### Prevenar 13 skiepijimo planas anksčiau Prevenar (7-valente) skiepytiems kūdikiams ir vaikams (*Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ir 23F serotipai)

Prevenar 13 sudėtyje yra tų pačių 7 serotipų, kurie įeina ir į Prevenar sudėtį, naudojančių tą patį baltymą nešiklį CRM<sub>197</sub>.

Kūdikius ir vaikus, kurie buvo pradėti skiepyti Prevenar, galima pradėti skiepyti Prevenar 13 bet kuriuo skiepavimo plano metu.

*Maži vaikai (12-59 mėnesių), kuriems užbaigtas visas vakcinacijos Prevenar (7-valente vakcina) kursas*

Mažiems vaikams, kurie laikomi užbaigę visą vakcinacijos kursą Prevenar (7-valente vakcina), reikia suleisti vieną 0,5 ml Prevenar 13 dozę imuniniam atsakui į 6 papildomus serotipus sukelti. Šią Prevenar 13 dozę reikia suleisti praėjus ne mažiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios Prevenar (7-valentės vakcinos) dozės (žr. 5.1 skyrių).

*5–17 metų vaikai ir paaugliai*

Vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 17 metų galima vartoti vienkartinę Prevenar 13 dozę, jeigu anksčiau jie buvo paskiepyti viena arba daugiau Prevenar dozių. Šią Prevenar 13 dozę reikia suleisti praėjus ne mažiau kaip 8 savaitėms po paskutiniosios Prevenar (7-valentės) dozės (žr. 5.1 skyrių).

18 metų ir vyresni bei senyvi suaugusieji

Viena vienkartinė dozė.

Revakcinacijos poreikis vėlesne Prevenar 13 doze neįrodytas.

Nepaisant, ar anksčiau buvo skiepyta pneumokokine vakcina ar ne, jeigu nusprendžiama, kad tinka vartoti 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną, pirmiausia turėtų būti suleista Prevenar 13 (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Ypatingos pacientų grupės

Asmenys, kuriems yra kitų būklių, dėl kurių gali pasireikšti invazinės pneumokokinės ligos pavojus (pvz., sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga ar ŽIV infekcija), įskaitant anksčiau paskiepytus viena ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozėmis, gali gauti bent vieną Prevenar 13 dozę (žr. 5.1 skyrių).

Asmenims, kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas (HKLP), rekomenduojamą imunizacijos kursą sudaro keturios Prevenar 13 dozės, kiekviena po 0,5 ml. Pirminį kursą sudaro trys dozės; pirmoji skiriama nuo HKLP praėjus 3–6 mėn. ir tarp dozių daroma ne mažesnė kaip 1 mėnesio pertrauka. Ketvirtąją (sustiprinamąją) dozę rekomenduojama skirti nuo trečiosios dozės praėjus 6 mėnesiams (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Vakciną reikia leisti į raumenis. Rekomenduojama vakciną leisti į kūdikių šlaunies šoninę-priekinę sritį (šoninį platųjį raumenį) arba į vaikų ir suaugusiųjų žasto deltinį raumenį.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba difterijos toksoidams.

Skiepimą Prevenar 13, kaip ir kitomis vakcinomis, reikėtų atidėti asmenims, kurie serga ūminėmis ligomis, sukeliančiomis sunkų karščiavimą. Tačiau esant lengvai infekcijai, pvz., peršalimui, skiepimą atidėti nereikėtų.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prevenar 13 švirkšti į kraujagyslę negalima.

Kaip ir leidžiant kitas vakcinas, visuomet turi būti atitinkamai pasiruošta gydymui ir priežiūrai tuo atveju, jei suleidus vakciną atsirastų retai pasitaikanti anafilaksinė reakcija.

Šios vakcinos kaip injekcijos į raumenis negalima skirti asmenims, kuriems yra trombocitopenija ar kitų kraujo krešėjimo sutrikimų. Tačiau, gali būti skiriama kaip poodinė injekcija, jeigu laukiama nauda būtų akivaizdžiai didesnė nei injekcijos pavojus (žr. 5.1 skyrių).

Prevenar 13 apsaugo tik nuo vakcinoje esančių *Streptococcus pneumoniae* serotipų, tačiau neapsaugo nuo kitų mikroorganizmų, sukeliančių invazines ligas, plaučių uždegimą ar vidurinės ausies uždegimą. Prevenar 13, kaip ir kitos vakcinos, gali neapsaugoti nuo pneumokokinės ligos visų vakcinuojamų asmenų. Jei reikia naujausios jūsų šalies epidemiologijos informacijos, kreipkitės į atitinkamą nacionalinę organizaciją.

Asmenims, kurių imuninis atsakas yra susilpnėjęs dėl imunitetą slopinančio gydymo, genetinio defekto, žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) infekcijos arba kitų priežasčių, gali pasireikšti silpnesnis antikūnų atsakas į aktyviąją imunizaciją.

Saugumo ir imunogeniškumo duomenų yra ribotam kiekiui asmenų, sergančių pjautuvo pavidalo ląstelių liga, ŽIV infekcija arba kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas (žr. 5.1 skyrių). Nėra duomenų apie Prevenar 13 saugumą ir imunogeniškumą kitų specialių imunosupresinių grupių asmenims (pvz. kuriems yra piktybiniai navikai arba nefrozinis sindromas) ir jų skiepijimą reikia individualiai apsvarstyti.

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

##### Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Klinikinių tyrimų metu nustatytas Prevenar 13 imuninis atsakas į visus trylika vakcinos sudėtyje esančių serotipų. Imuninis atsakas į 3 serotipą po imunizaciją sustiprinančios dozės nebuvo didesnis nei po kūdikių skiepijimo kurso; šių 3 serotipo imuninės atminties skatinimo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Tiriamųjų su funkciniais antikūnais (OPA titrai  $\geq 1:8$ ) 1, 3 ir 5 serotipams procentinė dalis buvo didelė. Tačiau OPA titrų geometrinis vidurkis buvo mažesnis už kiekvieno iš likusių papildomų vakcinos serotipų titrus; šių apsaugos veiksmingumo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (žr. 5.1 skyrių).

Negausūs duomenys parodė, kad 7-valentė Prevenar (trijų dozių pirminis kursas) sukelia pakankamą imuninį atsaką pjautuvine mažakraujyste sergantiems kūdikiams, o saugumo profilis jiems buvo panašus į nepadidėjusios rizikos grupių (žr. 5.1 skyrių).

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams reikia skirti pagal amžių tinkamą skiepijimo Prevenar 13 kursą (žr. 4.2 skyrių). Pneumokokinė konjuguota vakcina nepakeičia 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos vartojimo  $\geq 2$  metų vaikams, kurie serga ligomis (pjautuvine mažakraujyste, asplenija, ŽIV infekcija, lėtinėmis ligomis ar imuniteto nepakankamumu), dėl kurių jiems yra padidėjusi rizika susirgti *Streptococcus pneumoniae* sukeliama invazine liga. Jei rekomenduojama,  $\geq 24$  mėnesių vaikai, kuriems yra didelė rizika susirgti ir kurie jau buvo skiepyti Prevenar 13, turi vartoti 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną. Tarp 13-valentės pneumokokinės konjuguotos vakcinos (Prevenar 13) ir 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos vartojimo turi būti daroma ne trumpesnė kaip 8 savaičių pertrauka. Duomenų, rodančių, ar anksčiau Prevenar 13 neskiepytų ar skiepytų vaikų skiepijimas 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina gali sąlygoti mažą imuninį atsaką į tolesnes Prevenar 13 dozes, nėra.

Skiriant pirminį imunizacijos kursą labai neišnešiotiems kūdikiams (gimusiems  $\leq 28$  nėštumo savaitę) ir ypač tiems, kuriems yra buvęs kvėpavimo nepakankamumas, reikia atsižvelgti į galimą apnėjos riziką ir būtinybę 48–72 val. stebėti kvėpavimą. Kadangi vakcinacijos nauda šioje kūdikių grupėje yra didelė, nereikia vakcinacijos sulaikyti arba atidėti.

Taip pat manoma, kad vakcinas serotipai nuo vidurinės ausies uždegimo apsaugo mažiau nei nuo invazinių ligų. Kadangi vidurinės ausies uždegimą sukelia ne tik vakcinoje esantys pneumokokų serotipai, bet ir daug kitų mikroorganizmų, tikėtina apsauga nuo visų vidurinės ausies uždegimų yra nedidelė (žr. 5.1 skyrių).

Prevenar 13 skiriant kartu su Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), febrilinių reakcijų dažnis būna panašus į nustatytą vartojant Prevenar (7-valentę vakciną) kartu su Infanrix hexa (žr. 4.8 skyrių). Prevenar 13 skiriant kartu su Infanrix hexa, dažniau buvo pranešta apie traukulių (su karščiavimu arba be jo) bei hipotonijos ir susilpnėjusio atsako epizodo (angl. *hypotonic hyporesponsive episode*, HHE) atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Reikia pradėti karščiavimą mažinantį gydymą pagal patvirtintas vietines rekomendacijas vaikams, kurie serga ligomis su traukulių priepuoliais arba kuriems anksčiau yra buvę traukulių priepuolių dėl karščiavimo, taip pat visiems vaikams, kurie Prevenar 13 vartoja kartu su vakcinomis, kuriose yra ląstelinio kokliušo komponento.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų

Prevenar 13 galima skirti kartu su šiais vakcinų antigenais, kaip vienvaiventes arba kombinuotas vakcinas: nuo difterijos, stabligės, neląsteline arba ląsteline kokliušo, b tipo *Haemophilus influenzae*, inaktyvinta poliomielite, hepatito B (su Infanrix hexa susijusių rekomendacijų pateikta 4.4 skyriuje), meningokokine C serogrupės vakcinomis, vakcinomis nuo tymų, kiaulytės, raudonukės, vėjaraupių ir nuo rotavirusų.

Laikotarpį nuo 12 iki 23 mėnesių amžiaus Prevenar 13 taip pat galima skirti kartu su polisacharidine meningokokų A, C, W ir Y serogrupių vakcina, konjuguota su stabligės toksoidu, vaikams, kuriems atitinkamas pirminis skiepijimas atliktas naudojant Prevenar 13 (pagal vietos rekomendacijas).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką atlikto klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad įvertinus profilaktinio antipiretikų (ibuprofeno ir paracetamolio) vartojimo poveikį imuniniam atsakui į Prevenar 13 kartu vartojamas, ar pavartotas tą pačią vakcinacijos dieną, paracetamolis gali sumažinti imuninį atsaką į Prevenar 13 po kūdikių skiepijimo kurso. Atsakas į imunizaciją sustiprinančią dozę 12 mėnesių kūdikiams nepakito. Šio pastebėjimo klinikinė reikšmė nėra žinoma.

##### 6–17 metų vaikai ir paaugliai

Duomenų apie vartojimą kartu su kitomis vakcinoms šiuo metu nėra.

##### 18–49 metų suaugusieji

Duomenų apie vartojimą kartu su kitomis vakcinomis nėra.

##### 50 metų ir vyresni suaugusieji

Prevenar 13 galima vartoti kartu su sezonine trivalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (TIV).

Du tyrimai, kurie buvo atlikti su 50-59 metų bei 65 metų ir vyresniais suaugusiaisiais, parodė, kad Prevenar 13 galima vartoti kartu su trivalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (TIV). Atsakas į visus tris TIV esančius antigenus buvo panašus vartojant vieną TIV arba vartojant ją kartu su Prevenar 13.

Kai Prevenar 13 buvo vartojamas kartu su TIV, imuninis atsakas į Prevenar 13 buvo silpnesnis, nei atsakas, kai Prevenar 13 buvo vartojamas vienas, tačiau ilgalaikio poveikio cirkuliuojančių antikūnų kiekiui nebuvo.

Per trečią 50–93 metų amžiaus suaugusių pacientų tyrimą nustatyta, kad Prevenar 13 galima vartoti kartu su sezonine keturvalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (KIVG). Imuninis atsakas į visas keturias KIVG padermes buvo ne blogesnis, kai Prevenar 13 buvo vartojamas kartu su KIVG, palyginti su atvejais, kai KIVG vartota viena.

Imuninis atsakas į Prevenar 13 buvo ne blogesnis, kai Prevenar 13 buvo vartotas kartu su KIVG, palyginti su atvejais, kai Prevenar 13 vartotas vienas. Kaip ir vartojant kartu su trivalentėmis vakcinomis, imuninis atsakas į kai kuriuos pneumokokinius serotipus buvo blogesnis vartojant abi vakcinas kartu.

Vartojimas kartu su kitomis vakcinomis nebuvo tirtas.

Skirtingos injekcinės vakcinos visada turi būti suleistos į skirtingas vakcinacijos vietas.

Prevenar 13 vartojimas kartu su 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina nebuvo tirtas. Klinikiniuose tyrimuose pavartojus Prevenar 13 praėjus vieneriems metams po skiepavimo 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, imuninis atsakas buvo silpnesnis į visus serotipus, palyginti su atsaku, kuris pasireiškė pavartojus Prevenar 13 asmenims, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina. Klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie pneumokokinės 13-valentės konjuguotos vakcinos vartojimą nėštumo metu nėra. Prevenar 13 reikia vengti vartoti nėštumo metu.

##### Žindymas

Nežinoma, ar pneumokokinė 13-valentė konjuguota vakcina išsiskiria į motinos pieną.

##### Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Prevenar 13 gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Visgi, kai kurie iš poveikių, paminėtų 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“, gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ar naudotis mechanizmais.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gautų pranešimų dažnio analizė rodo, kad Prevenar 13 vartojant kartu su Infanrix hexa, traukulių (su karščiavimu arba be jo) ir HHE rizika gali padidėti, palyginti su būnančia vartojant vien Prevenar 13.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinių tyrimų metu arba po vakcinos pateikimo į rinką visose amžiaus grupėse, yra išvardytos šiame skyriuje pagal organų sistemų klases mažėjančio dažnio ir sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnis apibūdinams taip: dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ), nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

## Kūdikiai ir vaikai nuo 6 savaičių iki 5 metų

Vakcinos saugumas buvo vertinamas atliekant kontroliuojamuosius klinikinius tyrimus, kuriuose pirmojo skiepavimo metu 4 429 sveikiems kūdikiams nuo 6 savaičių amžiaus buvo skirtos 14 267 dozės, o 11-16 mėnesių vaikams buvo skirta imunizaciją sustiprinanti dozė. Visų kūdikių tyrimų metu Prevenar 13 buvo vartojama kartu su kitomis įprastomis vaikams skirtomis vakcinomis (žr. 4.5 skyrių).

Taip pat buvo vertinamas vartojimo saugumas 354 anksčiau neskiepytiems (nuo 7 mėnesių iki 5 metų amžiaus) vaikams.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų buvo reakcijos vakcinacijos vietoje, karščiavimas, dirglumas, sumažėjęs apetitas bei pailgėjęs ir (arba) sutrumpėjęs miegas.

Klinikinio tyrimo, kurio metu kūdikiai buvo paskiepyti 2, 3 ir 4 gyvenimo mėnesiais, duomenimis, pranešimai apie kūdikių, paskiepytų Prevenar (7-valente vakcina) kartu su Infanrix hexa, karščiavimą  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (nuo 28,3 % iki 42,3 %) buvo dažnesni nei pranešimai apie kūdikių, paskiepytų viena Infanrix hexa, karščiavimą (nuo 15,6 % iki 23,1 %). Po revakcinacijos dozės 12-15 gyvenimo mėnesiais kūdikiams, paskiepytiems Prevenar (7-valente vakcina) tuo pačiu laiku su Infanrix hexa, karščiavimas  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  pasireiškė 50,0 %, palyginus su 33,6 % kūdikiams, paskiepytiems viena Infanrix hexa. Šios reakcijos dažniausiai buvo vidutinio sunkumo ( $39^{\circ}\text{C}$  arba mažiau) ir trumpalaikės.

Pirminio skiepavimo Prevenar 13 kurso metu reakcijos vakcinacijos vietoje vyresniems kaip 12 mėnesių vaikams pasireiškė dažniau nei kūdikiams.

### *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu*

Klinikinių tyrimų metu Prevenar 13 ir Prevenar saugumo profilis buvo panašus. Toliau pateiktas Prevenar 13 klinikinių tyrimų metu nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnis.

### Imuninės sistemos sutrikimai

Retas: padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant veido edemą, dispneją, bronchų spazmus.

### Nervų sistemos sutrikimai

Nedažnas: traukuliai (įskaitant traukulius dėl karščiavimo).

Retas: hipotonijos ir sumažėjusio atsako epizodas.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas: sumažėjęs apetitas.

Dažnas: vėmimas, viduriavimas.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas: išbėrimas.

Nedažnas: dilgėlinė arba į dilgėlinę panašus išbėrimas.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: karščiavimas; dirglumas; bet kokie eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas ar skausmas ir (arba) jautrumas prisilietimui vakcinacijos vietoje; mieguistumas; blogas miegas.

2,5 cm – 7,0 cm eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas vakcinacijos vietoje (po imunizaciją sustiprinančios dozės ir vyresniems [2–5 metų] vaikams).

Dažnas: > 39 °C karščiavimas, judėjimo pasunkėjimas vakcinacijos vietoje (dėl skausmo); 2,5 cm – 7,0 cm eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas vakcinacijos vietoje (po kūdikiams skirtu skiepavimo kurso).

Nedažnas: > 7,0 cm eritema, sukietėjimas ir (arba) patinimas vakcinacijos vietoje; verksmas.

### *Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos po Prevenar 13 patekimo į rinką*

Nors šių nepageidaujamų reakcijų į vaistą Prevenar 13 klinikinių tyrimų metu kūdikiams ir vaikams nenustatyta, toliau nurodytos reakcijos laikomos Prevenar 13 būdingomis nepageidaujamomis reakcijomis į vaistą, nes apie jas buvo pranešta po vakcinos patekimo į rinką. Kadangi duomenys apie šias reakcijas buvo gauti remiantis savanoriškais pranešimais, jų dažnio nustatyti neįmanoma ir todėl dažnis laikomas nežinomu.

### Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai retas: limfadenopatija (lokalizuota vakcinacijos vietos srityje).

### Imuninės sistemos sutrikimai

Retas: anafilaksinė ar anafilaktoidinė reakcija, įskaitant šoką; angioedema.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai retas: daugiaformė eritema.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Retas: dilgėlinė vakcinacijos vietoje; dermatitas vakcinacijos vietoje; niežėjimas vakcinacijos vietoje; raudonis.

### Papildoma informacija apie specialias populiacijas

Apnėja labai neišnešiotiems kūdikiams (≤ 28 nėštumo savaičių) (žr. 4.4 skyrių).

### Vaikai ir paaugliai nuo 6 iki 17 metų

Buvo įvertintas saugumas 592 vaikams ir paaugliams (294 vaikams nuo 5 iki 10 metų, anksčiau paskiepytiems bent viena Prevenar doze ir 298 vaikams nuo 10 iki 17 metų, kurie nebuvo skiepyti pneumokokine vakcina).

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų

### Nervų sistemos sutrikimai

Dažnas: galvos skausmai.

### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas: apetito sumažėjimas.

Dažnas: vėmimas, viduriavimas.

### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas: išbėrimas, dilgėlinė arba į dilgėlinę panašus išbėrimas.

### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: irzlumas, bet koks paraudimas vakcinės suleidimo vietoje, sukietėjimas ar patinimas arba skausmas ar skausmingumas, somnolencija, bloga miego kokybė, skausmingumas vakcinės suleidimo vietoje (įskaitant judesių sutrikimą).

Dažnas: karščiavimas.

Kiti nepageidaujami reiškiniai, kurie anksčiau buvo stebėti kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų irgi gali būti priskirti šiai amžiaus grupei, bet nebuvo stebėti šio tyrimo metu greičiausiai dėl mažo imties dydžio.

### Papildoma informacija apie ypatingų grupių pacientus

Vaikams ir paaugliams, kurie serga pjautuvo pavidalo ląstelių liga, kuriems yra ŽIV infekcija arba kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas, nepageidujamų reakcijų dažnis buvo panašus, išskyrus tai, kad labai dažnai pasireiškė galvos skausmas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, nuovargis, sąnarių skausmas ir mialgija.

### 18 metų ir vyresni bei senyvi suaugusieji

Saugumas buvo įvertintas 7 klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 91 593 suaugusieji nuo 18 iki 101 metų. Prevenar 13 buvo suleista 48 806 suaugusiesiems: 2 616 (5,4 %) buvo 50–64 metų ir 45 291 (92,8 %) buvo 65 metų ir vyresni. Atliekant vieną iš septynių tyrimų buvo įtraukta 18–49 metų amžiaus suaugusiųjų, kurie buvo paskiepyti Prevenar 13 ir anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, grupė (n = 899). Tarp Prevenar 13 paskiepytųjų tiriamųjų 1 916 suaugusiųjų ne anksčiau kaip prieš 3 metus prieš tiriamąją vakcinaciją buvo paskiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina ir 46 890 tiriamųjų nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina.

Sumažėjusio nepageidujamų reakcijų dažnio tendencija siejama su vyresniu amžiumi; apie pasireiškusias nepageidujamas reakcijas vyresniems nei 65 metų amžiaus suaugusiesiems (nepaisant to, ar anksčiau buvo ar nebuvo skiepyti pneumokokine vakcina) buvo pranešama rečiau, nei apie jaunesniems suaugusiesiems pasireiškusias nepageidujamas reakcijas. Nepageidujamos reakcijos dažniausiai pasireiškė jauniausio amžiaus (18–29 metų amžiaus) suaugusiesiems.

Apskritai dažnio kategorijos visose amžiaus grupėse buvo panašios, išskyrus vėmimą, kuris 18–49 metų amžiaus suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai ( $\geq 1/10$ ), o kitose amžiaus grupėse pasireiškė dažnai (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), ir karščiavimą, kuris 18–29 metų suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai, o kitose amžiaus grupėse pasireiškė dažnai. Stiprus skausmas / jautrumas vakcinacijos vietoje ir sunkus rankų judesių ribotumas 18–39 metų suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai, o kitose amžiaus grupėse pasireiškė dažnai.

### *Nepageidujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu*

Šėsiuose tyrimuose 14 parų ir viename tyrime 7 paras po kiekvienos vakcinacijos kiekvieną dieną



buvo registruojamos lokalsios reakcijos ir sisteminiai reiškiniai. Šie dažniai yra apskaičiuoti pagal nepageidaujamas reakcijas, kurios buvo vertintos Prevenar 13 klinikinių tyrimų su suaugusiaisiais metu.

#### Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažnas:               apetito sumažėjimas.

#### Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažnas:               galvos skausmas.

#### Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažnas:               viduriavimas; vėmimas (18–49 metų amžiaus suaugusiesiems).

Dažnas:                       vėmimas (50 metų amžiaus ir vyresniems suaugusiesiems).

Nedažnas:                   pykinimas.

#### Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažnas:                   padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant veido edemą, dusulį, bronchų spazmą.

#### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažnas:               išbėrimas.

#### Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas:               šaltkrėtis, nuovargis, paraudimas vakcinacijos vietoje, sukietėjimas ar patinimas vakcinacijos vietoje, skausmas / skausmingumas vakcinacijos vietoje (stiprus skausmas ar jautrumas vakcinacijos vietoje 18–39 metų amžiaus suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai), rankų judesių ribotumas (sunkus rankų judesių ribotumas 18–39 metų suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai).

Dažnas:                       karščiavimas (18–29 metų amžiaus suaugusiesiems pasireiškė labai dažnai).

Nedažnas:                   limfadenopatija, apsiribojanti vakcinacijos vietos sritimi.

#### Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Labai dažnas:               artralgija, mialgija.

Apskritai jokių reikšmingų nepageidaujamų reakcijų dažnio skirtumų vartojant Prevenar 13 suaugusiesiems, anksčiau paskiepytiems pneumokokine polisacharidine vakcina, nebuvo pastebėta.

#### Papildoma informacija apie ypatingų grupių pacientus

Suaugusiesiems, sergantiems ŽIV infekcija, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, išskyrus tai, kad labai dažnai pasireiškė karščiavimas bei vėmimas ir dažnai pykinimas.

Suaugusiesiems, kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus, išskyrus tai, kad labai dažnai pasireiškė karščiavimas ir vėmimas.

Prevenar 13 vartojant kartu su trivalente inaktyvinta vakcina nuo gripo (TIV), buvo pastebėtas kai kurių sisteminių reakcijų padažnėjimas, palyginti su vienos TIV vartojimu (galvos skausmas, šaltkrėtis, išbėrimas, apetito sumažėjimas, artralgija ir mialgija) arba vienos Prevenar 13 vartojimu (galvos skausmas, nuovargis, šaltkrėtis, apetito sumažėjimas ir artralgija).

#### Pranešimas apie nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Buvo pranešta apie Prevenar 13 perdozavimo kūdikiams ir vaikams atvejus, kai vėlesnės dozės buvo vartojamos darant mažesnę pertrauką po ankstesnės dozės nei rekomenduojama. Perdozavimo atveju dažniausiai buvo nustatyti tie patys nepageidaujami reiškiniai, kaip ir vartojant dozes pagal rekomenduojamą vaikų skiepijimo Prevenar 13 planą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vakcinos, pneumokokinės vakcinos, ATC kodas – J07AL02.

Prevenar 13 sudėtyje yra 7 pneumokokiniai kapsuliniai polisacharidai, kurie yra Prevenar sudėtyje (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), ir 6 papildomi polisacharidai (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), iš kurių visi yra konjuguoti su CRM<sub>197</sub> baltymu nešikliu.

#### Ligos našta

##### *Kūdikiams ir vaikams nuo 6 savaičių iki 5 metų*

Remiantis prieš Prevenar atsiradimą Europoje atliktais serotipų stebėjimais, nustatyta, kad Prevenar 13 apima 73–100 % (priklausomai nuo šalies) serotipų, sukeliančių invazinę pneumokokinę ligą (IPL) jaunesniems kaip 5 metų vaikams. Šioje amžiaus grupėje 1, 3, 5, 6A, 7F ir 19A serotipai, priklausomai nuo šalies, tirtu laikotarpiu ir Prevenar vartojimo, sudaro nuo 15,6 % iki 59,7 % invazinių ligų.

Ūminis vidurinės ausies uždegimas (VAU) yra dažna vaikų liga, kurios etiologija gali būti įvairi. Bakterijos gali sukelti 60–70 % klinikinių VAU epizodų. *S. pneumoniae* yra viena iš dažniausių bakterinės VAU sukėlėjų visame pasaulyje.

Nustatyta, kad Prevenar 13 apima virš 90 % serotipų, sukeliančių antimikrobiniais vaistiniams preparatams atsparią IPL.

##### *Vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų*

Pneumokokų sukeltos ligos dažnis vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų yra mažas, vis dėlto sergamumo ir mirtingumo rizika yra didesnė tiems pacientams, kurie kartu serga kitomis gretutinėmis ligomis.

##### *18 metų ir vyresni bei senyvi suaugusieji*

Suaugusiesiems pneumokokinė liga dažniausiai kliniškai pasireiškia pneumonija.

Visuomenėje įgytos pneumonijos (VĮP) ir IPL atvejų skirtingose Europos šalyse užregistruojama

nevienodai. Sergamumas šiomis ligomis padidėja sulaukus 50 metų, o dažniausiai serga  $\geq 65$  metų asmenys. Dažniausia VĮP priežastis yra *S. Pneumoniae* infekcija. Apskaičiuota, kad išsivysčiusiose šalyse ji sukelia apytikriai 30 % visų suaugusiųjų VĮP atvejų, kai reikia hospitalizacijos.

Suaugusiesiems IPL dažniausiai pasireiškia bakteremine pneumonija (apytikriai 80 % suaugusiesiems pasireiškiančios IPL atvejų), bakteremija be židinio ir meningitu.

Remiantis stebėjimų duomenimis Prevenar 13 pneumokokiniai serotipai gali sukelti 50–76 % (atsižvelgiant į šalį) suaugusiesiems pasireiškiančių IPL.

Rizika susirgti VĮP ir IPL taip pat padidėja suaugusiesiems, kurie turi lėtinių sveikatos sutrikimų, ypač sergantiems anatominė ar funkcinė asplenija, cukriniu diabetu, astma, lėtine kardiovaskuline, plaučių, inkstų ar kepenų liga ir didžiausia rizika yra tiems, kurių imuninė sistema nuslopinta piktybinės kraujos ligos ar ŽIV infekcijos.

#### Prevenar 13 imunogeniškumo klinikiniai tyrimai su kūdikiais, vaikais ir paaugliais

Prevenar 13 veiksmingumo apsaugant nuo IPL tyrimų neatlikta. Pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijas, potencialaus veiksmingumo apsaugant nuo IPL kūdikius ir mažus vaikus vertinimas buvo paremtas palyginimu imuninio atsako į septynis paplitusius serotipus, esančius Prevenar 13 ir Prevenar sudėtyje, kurių apsauginis veiksmingumas buvo patvirtintas (apie Prevenar (7-valentės) veiksmingumą kūdikiams ir vaikams žr. žemiau). Taip pat buvo vertinamas imuninis atsakas į 6 papildomus serotipus.

#### Prevenar 13, kuriame yra konservanto 2-fenoksietanolio (2-PE), tyrimas

Prevenar 13, kuriame yra konservanto 2-PE (vakcina tiekama daugiadozėje talpyklėje), suleista sveikiems kūdikiams, jiems esant 8, 12 ir 16 savaičių amžiaus, ir saugumo bei imunogeniškumo rezultatai palyginti su kūdikių, kuriems suleista Prevenar 13 be konservanto, rezultatais (po 250 kūdikių kiekvienoje grupėje).

Pneumokokų imuninis atsakas palygintas taikant neblogesnio rezultato kriterijų, įskaitant tiriamųjų, kurių serume serotipams būdingųjų IgG prieš polisacharidą koncentracija siekė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , procentinės dalies nustatymą ir IgG GVK palyginimą praėjus vienam mėnesiui po kūdikių skiepavimo kurso. Be to, buvo palyginta OPA antikūnų GVK asmenims, kurie paskiepyti Prevenar 13 su 2-PE, ir asmenims, kurie paskiepyti vakcina be šio konservanto.

Atsižvelgiant į asmenų, kuriems susidarė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  IgG koncentracija, proporciją, neblogesni rezultatai nustatyti vertinant visus 13 serotipų (reagavusiųjų į imunizavimą, kuriems išmatuota 0,35  $\mu\text{g/ml}$  koncentracija, apatinė 97,5 % pasikliautinojo intervalo (PI) riba grupėse buvo  $>-10$  %). Be to, visi 13 serotipų atitiko iš anksto numatytą neblogesnio rezultato kriterijų vertinant IgG GVK (apatinė GVK santykio (GVS) 97,5 % PI riba buvo didesnė nei 0,5).

OPA antikūnų GVK koncentracija atitinkamai buvo panaši abiejose grupėse, išskyrus vertinant 3-įjį serotipą, kur rezultatas skiepiant Prevenar 13 su 2-PE buvo žemesnis, ir 18C serotipą, kur rezultatas skiepiant Prevenar 13 su 2-PE buvo aukštesnis.

#### Prevenar 13, kuriame nėra konservanto 2-PE, tyrimai

##### *Imuninis atsakas po trijų dozių pirminio kurso kūdikiams*

Daugelyje Europos šalių ir JAV atlikti klinikiniai tyrimai, taikant įvairius skiepavimo planus, įskaitant du randomizuotus ne mažesnio nei lyginamojo preparato veiksmingumo tyrimus (Vokietija, taikant 2, 3, 4 mėn. pirminį skiepavimo kursą [006] ir JAV, taikant 2, 4, 6 mėn. pirminį skiepavimo kursą [004]). Šiuose dviejuose tyrimuose pneumokokų serotipų imuninis atsakas buvo lyginamas taikant grupę ne mažesnio nei lyginamojo preparato veiksmingumo kriterijų: tiriamųjų, kurių antikapsulinių polisacharidų serotipams specifinis IgG serume  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  praėjus mėnesiui po pirminio kurso, procentinė dalis ir IgG geometrinės vidutinės koncentracijos (ELISA GVK) palyginimas; taip pat buvo

lyginami funkciniai antikūnų titrai (OPA) tarp Prevenar 13 ir Prevenar skiepytųjų tiriamųjų. Tiriant šešis papildomus serotipus, šios vertės buvo palygintos su mažiausiu iš visų septynių bendrųjų serotipų atsaku Prevenar skiepytiems pacientams.

Tyrimo Nr. 006 ne mažesnio imuninio atsako palyginimų duomenys, remiantis kūdikių, kuriems susidarė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  antikapsulinių polisacharidų IgG antikūnų koncentracijos, dalimi, pateikti 1 lentelėje toliau. Tyrimo Nr. 004 rezultatai buvo panašūs. Prevenar 13 ne mažesnio veiksmingumo kriterijų (reagavusiųjų į gydymą, kuriems nustatyta  $0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , procentinės dalies skirtumo tarp grupių apatinė 95 % PI riba buvo  $> -10$  %) nustatytas visiems 7 bendriems serotipams, išskyrus serotipą 6B tyrime Nr. 006 ir serotipus 6B ir 9V tyrime Nr. 004, kurie nežymiai neatitiko. Visi septyni serotipai atitiko iš anksto apibrėžtus ne mažesnio veiksmingumo kriterijus, taikomus IgG ELISA GVK. Skiepijant Prevenar 13, 7 bendrųjų serotipų antikūnų koncentracija buvo panaši, bet šiek tiek mažesnė nei skiepijant Prevenar. Šių skirtumų klinikinė reikšmė nežinoma.

Ne mažesnis veiksmingumas, remiantis kūdikių, kuriems susidarė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  antikūnų koncentracijos, dalimi ir IgG ELISA GMC palyginimu, nustatytas 6 papildomiems serotipams tyrime Nr. 006; kriterijus atitiko 5 iš 6 serotipų, išskyrus 3 serotipą, tyrime Nr. 004. Tiriant 3 serotipą, Prevenar 13 vartojusių tiriamųjų, kurių serume IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , procentinė dalis buvo 98,2 % (tyrimas Nr. 006) ir 63,5 % (tyrimas Nr. 004).

<b>1 lentelė. Tiriamųjų, kuriems po kūdikių skiepavimo kurso 3 dozės nustatyta <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> pneumokokinių antikapsulinių polisacharidų IgG antikūnų koncentracija, procentinė dalis (tyrimas Nr. 006)</b>			
<b>Serotipai</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282–285)</b>	<b>7-valentė Prevenar % (N=277–279)</b>	<b>Skirtumas (95 % PI)</b>
<b>7-valentės Prevenar serotipai</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>Papildomi Prevenar 13 serotipai</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)

\* Tyrimo Nr. 006 mažiausia atsako procentinė dalis nustatyta Prevenar serotipui 6B (87,1 %).

Klinikinių tyrimų Nr. 004 ir Nr. 006 metu nustatyti Prevenar 13 funkciniai antikūnai visiems 13 vakcinos serotipų. Tiriant 7 bendruosius serotipus, tiriamųjų, kurių funkciniai antikūnų (OPA) titrai buvo  $\geq 1:8$ , procentinė dalis tarp grupių nesiskyrė. Tiriant kiekvieną iš septynių bendrųjų serotipų, tyrimuose Nr. 006 ir Nr. 004, praėjus mėnesiui po pirminio kurso, atitinkamai  $> 96$  % ir  $> 90$  % Prevenar 13 vartojusių tiriamųjų buvo pasiektas  $\geq 1:8$  OPA titras.

Tiriant kiekvieną iš 6 papildomų serotipų, tyrimuose Nr. 004/006 nuo 91,4 % iki 100 % paskiepytųjų Prevenar 13 nustatyti  $\geq 1:8$  OPA titrai praėjus mėnesiui po pirminio kurso. Funkcinių antikūnų (OPA) titrų geometrinis vidurkis 1, 3 ir 5 serotipams buvo mažesnis už kiekvieno iš kitų papildomų serotipų titrus; šių apsaugos veiksmingumo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

### *Imuninis atsakas po dviejų dozių pirminio kurso kūdikiams*

Imunogeniškumas kūdikiams po dviejų dozių tirtas atliekant keturis klinikinius tyrimus. Kūdikių, kuriems praėjus vienam mėnesiui po antrosios dozės susidarė  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  pneumokokinių antikapsulinių polisacharidų IgG koncentracija 11 iš 13 vakcinos serotipų, dalis siekė nuo 79,6 % iki 98,5 %. Ši antikūnų koncentracija 6B serotipui susidarė mažesnei kūdikių daliai (nuo 27,9 % iki 57,3 %) ir 23F (nuo 55,8 % iki 68,1 %) visuose tyrimuose, kuriuose buvo taikomas 2, 4 mėnesių režimas, palyginti su 58,4 % 6B serotipui ir 68,6 % 23F serotipui tyrime, kuriame buvo taikomas 3, 5 mėnesių režimas. Po papildomos dozės visų vakcinos serotipų, įskaitant 6B ir 23F, imuninis atsakas atitiko adekvatų atsaką skiriant dviejų dozių pirminį kursą. Jungtinėje Karalystėje atlikto tyrimo duomenimis, Prevenar ir Prevenar 13 atšakose po pirminio kurso dviejų ir keturių mėnesių kūdikiams bei po papildomos dozės 12 mėnesių kūdikiams funkcinį antikūnų (OPA) atsakas buvo panašus visiems serotipams, įskaitant 6B ir 23F. Po kūdikių skiepavimo kurso Prevenar 13 skiepytų tiriamųjų, kurių OPA titrai buvo  $\geq 1:8$ , procentinė dalis buvo ne mažesnė kaip 87 %, po papildomos dozės – ne mažesnė kaip 93 %. OPA titrų geometrinis vidurkis 1, 3 ir 5 serotipams buvo mažesnis už kiekvieno iš kitų papildomų serotipų titrus; šių apsaugos veiksmingumo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

### Atsakas į revakcinaciją po dviejų dozių ir trijų dozių pirminio kurso kūdikiams

Po imunizaciją sustiprinančios dozės visiems 13 serotipų antikūnų koncentracija, palyginti su lygiu iki imunizaciją sustiprinančios dozės, padidėjo. Antikūnų koncentracijos po imunizaciją sustiprinančios dozės 12 serotipų buvo aukštesnės už koncentracijas, susidariusias po pirminio kurso kūdikiams. Šie duomenys rodo adekvatų atsaką (imunologinės atminties skatinimą). Imuninis atsakas į 3 serotipą po imunizaciją sustiprinančios dozės nebuvo didesnis nei po kūdikių skiepavimo kurso; šių 3 serotipo imuninės atminties skatinimo duomenų klinikinė reikšmė nežinoma.

Antikūnų atsakas į imunizaciją sustiprinančias dozes po dviejų arba trijų dozių pirminio kurso kūdikiams buvo panašus visiems 13 vakcinos serotipų.

Nuo 7 mėnesių iki 5 metų vaikams amžių atitinkantis išlyginamasis (*catch-up*) skiepavimo planas (aprašytas 4.2 skyriuje) sukėlė antikapsulinių polisacharidų IgG antikūnų atsaką kiekvienam iš 13 serotipų, kuris buvo bent panašus į pirminio trijų dozių kurso kūdikiams atsaką.

Antikūnų išlikimas ir imunologinė atmintis buvo įvertinti tyrimu, kuriame dalyvavo sveiki vaikai, kuriems buvo suleista vienkartinė Prevenar 13 dozė praėjus ne mažiau kaip 2 metams po pirminės vakcinacijos, kurios metu buvo suleistos arba 4 Prevenar dozės, arba kūdikiams buvo suleistos 3 Prevenar dozės, o vėliau 12-os mėnesių amžiuje buvo suleistas Prevenar 13, arba buvo suleistos 4 Prevenar 13 dozės.

Suleidus vienkartinę Prevenar 13 dozę vaikams 3,4 metų amžiuje, nepriklausomai nuo to, kokia vakcina (Prevenar ar Prevenar 13) jie buvo paskiepyti anksčiau, pasireiškė patikimas antikūnų atsakas ir į 7 bendrus serotipus, ir į papildomus 6 serotipus, esančius Prevenar 13 sudėtyje.

Pneumokokų sukeltų ligų stebėjimo duomenys, sukaupti per laikotarpį po Prevenar patekimo į rinką 2000 m., nerodo, kad imunitetas, įgytas paskiepijus Prevenar kūdikystėje, silpnėtų bėgant laikui.

### Neišnešioti kūdikiai

Prevenar 13 saugumas ir imunogeniškumas buvo vertintas maždaug 100 per anksti gimusių kūdikių, skiriant jį 2, 3, 4 ir 12 mėnesiais (vidutinis apskaičiuotas nėštumo amžius [EGA] buvo 31 savaitė, nuo 26 iki 36 savaičių grupėje) ir palygintas su maždaug 100 laiku gimusių kūdikių (EGA vidurkis 39 savaitės, nuo 37 iki 42 savaičių grupėje).

Per anksti gimusių kūdikių ir laiku gimusių kūdikių imuninis atsakas buvo lyginamas pagal kūdikių, pasiekusių pneumokokinio polisacharido IgG surišančio antikūno koncentraciją  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  praėjus 1 mėnesiui po dozių serijos suleidimo kūdikiams, santykį, atliekant Prevenar 13 ir Prevenar imunogeniškumo palyginimą remtasi PSO rekomendacijomis.

Daugiau kaip 85 % neišnešiotų kūdikių grupėje pneumokokinio polisacharido IgG surišančio antikūno koncentracija buvo  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , praėjus 1 mėnesiui po dozių serijos suleidimo kūdikiams, išskyrus serotipus 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) ir 6B (72,7 %). Šių 3 serotipų neišnešiotų kūdikių, kurie reagavo į vakcinaciją, dalis buvo žymiai mažesnė, negu išnešiotų kūdikių. Praėjus vienam mėnesiui po dozės suleidimo pradėjusiam vaikščioti kūdikiui, kiekvienoje grupėje buvo  $>97\%$  tiriamųjų, kurių antikūnų koncentracijos slenkstis buvo toks pat, išskyrus 3 serotipą (71% neišnešiotų kūdikių ir 79 % išnešiotų kūdikių). Nėra žinoma, ar neišnešiotų kūdikių organizme imunologinė atmintis pasireiškia visiems serotipams. Apskritai serotipo specifiniai IgGM GMC buvo žemesni neišnešiotų kūdikių nei išnešiotų.

Po dozių serijos suleidimo kūdikiams, išnešiotų ir neišnešiotų kūdikių OPA TGV buvo panašūs, išskyrus 5 serotipą, kurio OPA TGV neišnešiotų naujagimių organizme buvo mažesnis. Po dozės suleidimo pradėjusiam vaikščioti kūdikiui OPA TVG, palyginti su rodmeniu po dozių serijos suleidimo kūdikiams, buvo panašus ar mažesnis 4 serotipams (4, 14, 18C ir 19F) bei statistiškai reikšmingai didesnis 6 iš 13 serotipų (1, 3, 5, 7F, 9V ir 19A) neišnešiotiems kūdikiams bei 10 iš 13 serotipų (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ir 23F) išnešiotiems kūdikiams.

#### Vaikai (12-59 mėnesių), kuriems užbaigtas visas vakcinacijos kursas Prevenar (7-valente vakcina)

Pavartojus vienkartinę Prevenar 13 dozę vaikams (12-59 mėnesių), kurie laikomi užbaigę visą vakcinacijos kursą Prevenar (7-valente vakcina) (2 arba 3 pirminio kurso dozės plus revakcinacijos dozė), vaikų, kurių serume IgG koncentracijos buvo  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ir OPA titrai  $\geq 1:8$ , dalis buvo ne mažesnė kaip 90 %. Vis dėlto IgG 3 (1, 5 ir 6A serotipams) iš 6 papildomų serotipų KGV ir OPA TGV buvo mažesni, palyginti su vaikų, kuriems ankstesnės vakcinacijos metu buvo suleista bent viena Prevenar 13 dozė. Mažesnių KGV ir TGV klinikinė reikšmė kol kas nežinoma.

#### Nepaskiepyti vaikai (12-23 mėnesių)

Prevenar (7-valentės vakcinos) tyrimai nu neskiepytais kūdikiais (12-23 mėnesių) parodė, kad reikia 2 dozių, norint pasiekti IgG 6B ir 23F koncentracijas serume, kurios būtų panašios į sukeltas 3 dozių kurso kūdikiams.

#### Vaikai ir paaugliai nuo 5 iki 17 metų

Atviro tyrimo, kuriame dalyvavo 592 sveiki vaikai ir paaugliai, įskaitant sergančiuosius astma (17,4 %), kurie linkę sirgti pneumokokų sukeltomis infekcinėmis ligomis, duomenimis, Prevenar 13 sukėlė imuninį atsaką į visus 13 serotipų. Buvo suleista vienkartinė Prevenar 13 dozė vaikams nuo 5 iki 10 metų, kurie anksčiau buvo paskiepyti bent 1 Prevenar doze, ir vaikams bei paaugliams nuo 10 iki 17 metų, kurie anksčiau niekada nebuvo skiepyti pneumokokine vakcina.

Atsižvelgiant į IgG koncentraciją serume, ir vaikus nuo 5 iki 10 metų, ir vaikus bei paauglius nuo 10 iki 17 metų paskiepijus Prevenar 13, imuninis atsakas į 7 paplitusius serotipus buvo ne blogesnis nei paskiepijus Prevenar, o imuninis atsakas į 6 papildomus serotipus paskiepijus Prevenar 13 buvo ne blogesnis, palyginti su imuniniu atsaku po ketvirtosios dozės kūdikiams, paskiepytiems 2, 4, 6 ir 12-15 gyvenimo mėnesiais.

Vaikų ir paauglių nuo 10 iki 17 metų organizme 12 iš 13 serotipų OPA titrų TGV praėjus 1 mėnesiui po vakcinacijos buvo ne blogesni už OPA titrų TGV 5-10 metų amžiaus grupėje (išskyrus 3 serotipą).

#### Imuninis atsakas po poodinės injekcijos

Prevenar 13 poodinės injekcijos vartojimas buvo įvertintas nelyginamojo tyrimo metu, atlikto 185 sveikiems Japonų kūdikiams ir vaikams, kurie gavo 4 dozes dviejų, keturių, šešių ir 12-15 mėnesių amžiaus. Tyrimai parodė, kad saugumas ir imunogeniškumas buvo paprastai panašūs su tais, kurie buvo stebimi injekcijos į raumenis vartojimo tyrimų metu.

## Prevenar 13 veiksmingumas

### Invazinės pneumokokinės ligos

Anglijos Visuomenės Sveikatos paskelbtais duomenimis, po ketverių metų, kai Prevenar pradėtas skirti kaip dviejų dozių pirminis kursas kūdikiams su imunizaciją stiprinančia doze antraisiais gyvenimo metais, ir vakcina skiepijosi 94 % gyventojų, Anglijoje ir Velse ligų atvejų, sukeltų 7 vakcinės serotipų, sumažėjo 98 % (95 % PI 95; 99). Vėliau, praėjus ketveriems metams po pakeitimo į Prevenar 13, papildomas IPL dažnumo sumažėjimas dėl Prevenar 7 serotipų siekė nuo 76 % tarp jaunesnių, nei 2 metų vaikų, iki 91 % tarp 5–14 metų vaikų. Kiekvieno iš 5 papildomų Prevenar 13 serotipų atvejų sumažėjimas (5 serotipo IPL atvejų nepastebėta) pagal amžiaus grupes parodytas 2 lentelėje ir jis siekė nuo 68 % (3 serotipas) iki 100 % (6A serotipas) tarp jaunesnių, nei 5 metų vaikų. Žymus dažnumo sumažėjimas taip pat pastebėtas vyresnio amžiaus grupėse, kurių atstovai nebuvo skiepyti Prevenar 13 (netiesioginis poveikis).

<b>2 lentelė. Konkretaus serotipo atvejų skaičius ir IPL dažnumo mažėjimas 2013–2014 m., palyginti su nuo 2008–2009 m. iki 2009–2010 m. (2008–2010 m.) duomenimis, pagal amžių Anglijoje ir Velse</b>									
	<b>&lt; 5 metų amžiaus</b>			<b>5–64 metų amžiaus</b>			<b>≥ 65 metų amžiaus</b>		
	2008– 2010 <sup>§</sup>	2013 – 2014 §	Dažnumo mažėjimas, % (95 % PI*)	2008– 2010 <sup>§</sup>	2013 – 2014 §	Dažnumo mažėjimas, % (95 % PI*)	2008– 2010 <sup>§</sup>	2013 – 2014 §	Dažnumo mažėjimas, % (95 % PI*)
<b>Papildomi serotipai, kuriuos apima 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 %)**

- § Koreguota pagal proporciją su nustatyto serotipo mėginių su trūkstamu amžiumi dalikliu, palyginti su 2009–2010 m., ir pagal bendrą invazinių pneumokokinių ligų iki 2009–2010 m. tendenciją (po to nebuvo taikoma tendencijos korekcija).
- \* 95 % PI padidinta nuo Puasono intervalo, remiantis per didelę 2,1 sklaidą, pastebėta modeliuojant 2000–2006 m. visus IPL duomenis iki Prevenar vartojimo.
- \*\*  $p < 0,005$  apima 6A, kai  $p = 0,002$

### *Vidurinės ausies uždegimas (VAU)*

Paskelbto Izraelyje atlikto tyrimo duomenimis, vartojant dviejų dozių pirminį kursą su imunizacija stiprinančia doze antraisiais gyvenimo metais, Prevenar 13 poveikis VAU buvo tirtas pasitelkus populiacijos aktyvaus stebėjimo sistemą, pasėjus jaunesnių nei 2 metų Izraelio vaikų, sergančių VAU, timpanocentezės būdu gauto vidurinės ausies skysčio mėginių pasėlių.

Atsiradus Prevenar, vėliau – Prevenar 13, Prevenar serotipų bei serotipo 6A atvejų dažnis sumažėjo nuo 2,1 iki 0,1 atvejo 1000 vaikų (95 %), taip pat nuo 0,9 iki 0,1 atvejo 1000 vaikų (89 %) sumažėjo papildomų Prevenar 13 serotipų – 1, 3, 5, 7F ir 19A – dažnis. Bendrai metinis visų pneumokokinių VAU atvejų kiekis sumažėjo nuo 9,6 iki 2,1 atvejo 1000 vaikų (78 %) tarp 2004 metų liepos (prieš atsiradant Prevenar) ir 2013 metų liepos (po Prevenar 13 atsiradimo).

### *Plaučių uždegimas*

Prancūzijoje atlikto daugiacentrio stebimojo tyrimo, kuriame buvo lyginami laikotarpiai prieš Prevenar pakeitimą į Prevenar 13 ir po pakeitimo, duomenimis, 16 % (nuo 2060 iki 1725 atvejų) sumažėjo visų nuo 1 mėnesio iki 15 metų amžiaus vaikų visuomenėje įgytos pneumonijos (VIP) atvejų skaičius skubiosios medicinos skyriuose. VIP atvejų su pleuros efuzija sumažėjo 53 % (nuo 167 iki 79 atvejų) ( $p < 0,001$ ), o mikrobiologiškai patvirtintų pneumokokų sukeltų VIP atvejų sumažėjo 63 % (nuo 64 iki 24 atvejų) ( $p < 0,001$ ). Antrais metais po Prevenar 13 atsiradimo bendrasis VIP atvejų skaičius dėl Prevenar 13 6 papildomų vakcinės serotipų sumažėjo 74 % (nuo 27 iki 7 izoliuotų atvejų).

Ryškiausias visų pneumonijos atvejų sumažėjimas buvo jaunesnėse vakcinacijos grupėse. Jaunesniems, nei 2 metų sumažėjo 31.8% (nuo 757 iki 516 atvejų) ir 2-5 metų vaikams 16.6% (nuo 833 iki 695 atvejų) sumažėjo atitinkamai. Vyresnių, daugiausia neskiepytų vaikų (vyresnių nei 5 metų), pneumonijos atvejų dažnis nekito viso tyrimo metu.

Tęstinio stebėjimo sistemos (nuo 2004 m. iki 2013 m.), skirtos Prevenar, vėliau – Prevenar 13 poveikiui VIP tirti jaunesniems nei 5 metų amžiaus vaikams Pietų Izraelyje, duomenimis, taikant 2 dozių pirminę seriją su imunizacija stiprinančia doze antraisiais gyvenimo metais, atsiradus Prevenar 13, 68 % (95 % PI 73; 61) sumažėjo ambulatorinių apsilankymų ir 32 % (95 % PI 39; 22) hospitalizacijų dėl alveolinės VIP, palyginti su laikotarpiu prieš Prevenar atsiradimą.

### Poveikis nosiaryklės mikroflorai

Prancūzijoje atlikto vaikų, sergančių ūminiu vidurinės ausies uždegimu, stebėjimo tyrimo duomenimis, buvo įvertinti nosiaryklėje (NR) esančių pneumokokų serotipų pokyčiai po paskiepijimo Prevenar (7-valente vakcina) ir vėliau – Prevenar 13. Prevenar 13 reikšmingai sumažino bendrąjį 6 papildomų serotipų (ir 6C serotipo) aptikimą bei atskirų 6C, 7F, 19A serotipų aptikimą NR, palyginus su paskiepijimu Prevenar. Taip pat rečiau buvo aptiktas ir 3 serotipas (2,5 %, palyginti su 1,1 %;  $p = 0,1$ ), o 1 ir 5 serotipų neaptikta.

Paskiepijimo pneumokokine konjuguota vakcina įtaka nosiaryklės mikroflorai buvo tirta Izraelyje atlikto atsitiktinių imčių dvigubai koduoto tyrimo, kurio metu kūdikiai 2, 4, 6 ir 12 gyvenimo mėnesiais buvo paskiepyti arba Prevenar 13, arba Prevenar (7-valente vakcina), metu. Prevenar 13 reikšmingai sumažino bendrąjį naujai nustatomų 6 papildomų serotipų (ir 6C serotipo) aptikimą bei atskirų 1, 6A, 6C, 7F, 19A serotipų aptikimą NR, palyginus su paskiepijimu Prevenar. 3 serotipo aptikimo sumažėjimo nepastebėta, o kolonizavimas 5 serotipu aptiktas pernelyg retai, kad būtų galima



įvertinti poveikį. Šeši iš kitų 7 paplitusių serotipų buvo aptinkami NR panašiu dažnumu abiejų vakcinų grupėse. Reikšmingai rečiau buvo aptinkamas 19F serotipas.

Šiame tyrime buvo nustatytas *S. pneumoniae* serotipų 19A, 19F ir 6A sumažėjimas, kurie nejautrūs daugeliui antibiotikų. Sumažėjimo ribos buvo tarp 34% ir 62% priklausomai nuo serotipo ir antibiotiko.

#### Prevenar (7-valentės vakcinos) apsaugos veiksmingumas kūdikiams ir vaikams

7-valentės Prevenar veiksmingumas tirtas atliekant du didelius klinikinius tyrimus – Šiaurės Kalifornijos *Kaiser Permanente* (NCKP) tyrimą ir Suomijos vidurinės ausies uždegimo tyrimą (FinOM). Abu tyrimai buvo randomizuoti, dvigubai akli, aktyviai kontroliuojami tyrimai, kuriuose kūdikiams atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti skiepyti Prevenar arba kontroline vakcina (NCKP – meningokokinės serogrupės C CRM konjuguota [MnCC] vakcina; FinOM – hepatito B vakcina), taikant keturių dozių kursą 2, 4, 6 ir 12-15 mėnesių amžiuje. Šių tyrimų veiksmingumo (apsaugant nuo invazinių pneumokokinėlių ligų, plaučių uždegimo ir ūmaus vidurinės ausies uždegimo) rezultatai pateikti toliau (3 lentelėje).

<b>3 lentelė. 7-valentės Prevenar veiksmingumo rezultatų suvestinė<sup>1</sup></b>			
<b>Tyrimas</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95 % PI</b>
NCKP: vakcinos serotipo sukelti IPL <sup>3</sup>	30 258	97 %	85, 100
NCKP: klinikinis plaučių uždegimas su nenormalia krūtinės rentgenograma	23 746	35 %	4, 56
NCKP: Ūmus vidurinės ausies uždegimas (VAU) <sup>4</sup>	23 746		
Bendras epizodų skaičius		7 %	4, 10
Pasikartojantis VAU (3 epizodai per 6 mėn. arba 4 epizodai per 1 metus)		9 %	3, 15
Pasikartojantis VAU (5 epizodai per 6 mėn. arba 6 epizodai per 1 metus)		23 %	7, 36,3
Timpanostominio vamzdelio įstatymas		20 %	2, 35
FinOM: VAU	1 662		
Bendras epizodų skaičius		6 %	-4, 16
Visi pneumokokiniai VAU		34 %	21, 45
Vakcinos serotipo sukelti VAU		57 %	44, 67
<sup>1</sup> Pagal protokolą			
<sup>2</sup> Vakcinos veiksmingumas			
<sup>3</sup> Nuo 1995 m. spalio iki 1999 m. balandžio 20 d.			
<sup>4</sup> Nuo 1995 m. spalio iki 1998 m. balandžio 30 d.			

#### Prevenar (7-valentės vakcinos) veiksmingumas

7-valentės Prevenar veiksmingumas (tiesioginis ir netiesioginis poveikis) apsaugant nuo pneumokokinėlių ligų vertintas įgyvendinant imunizacijos programas, taikančias trijų ir dviejų dozių pirminio skiepavimo kursą kūdikiams su imunizaciją sustiprinančiomis dozėmis (4 lentelė). Po plataus Prevenar vartojimo IPL dažnis tolygiai ir žymiai mažėjo.

Naudojant patikros metodą, Jungtinėje Karalystėje nustatytas 2 dozių vartojimo iki 1 metų amžiaus specifinis veiksmingumas prieš 6B ir 23F serotipus sudarė atitinkamai 66 % (-29, 91 %) ir 100 % (25, 100 %).

<b>4 lentelė. 7-valentės Prevenar veiksmingumo apsaugant nuo invazinės pneumokokinės ligos rezultatų suvestinė</b>			
<b>Šalis (pateikimo į rinką metai)</b>	<b>Rekomenduojamas planas</b>	<b>Ligos atvejų sumažėjimas, %</b>	<b>95 % PI</b>
JK (Anglija ir Velsas) <sup>1</sup> (2006 m.)	2, 4 + 13 mėnesiai	Vakcinės serotipai: dvi dozės iki 1 metų amžiaus: 85 %	49, 95 %
JAV (2000 m.)  < 5 <sup>2</sup> vaikai  ≥ 65 <sup>3</sup> asmenys	2, 4, 6 + 12–15 mėnesiai	Vakcinės serotipai: 98 % Visi serotipai: 77 %  Vakcinės serotipai: 76 % Visi serotipai: 38 %	97, 99 % 73, 79 %  NT NT
Kanada (Kvebekas) <sup>4</sup> (2004 m.)	2, 4 + 12 mėnesiai	Visi serotipai: 73 % Vakcinės serotipai: 2 dozių skiepavimo kursas kūdikiams: 99 % Įvykdytas planas: 100 %	NT  92, 100 % 82, 100 %
<sup>1</sup> < 2 metų amžiaus vaikai. Apskaičiuotas vakcinės veiksmingumas pagal 2008 m. birželio duomenis ( <i>Broome</i> metodas). <sup>2</sup> 2005 m. duomenys. <sup>3</sup> 2004 m. duomenys. <sup>4</sup> < 5 metų amžiaus vaikai. Nuo 2005 m. sausio iki 2007 m. gruodžio. Išsamių 2+1 plano veiksmingumo duomenų dar nėra.			

#### *Ūminis vidurinės ausies uždegimas*

Taip pat stebėtas pagal 3+1 planą vartojamo Prevenar veiksmingumas apsaugant nuo ūmaus vidurinės ausies uždegimo ir plaučių uždegimo nuo vakcinės įtraukimo į nacionalinę imunizacijos programą. Pagal retrospektyvų didelės JAV draudimo duomenų bazės įvertinimą, jaunesnių kaip 2 metų vaikų apsilankymų dėl VAU sumažėjo 42,7 % (95 % PI, 42,4–43,1 %), receptų VAU gydyti – 41,9 %, palyginti su pradiniais duomenimis iki licencijos gavimo (2004 m. plg. 1997-99 m.). Panaši analizė parodė, kad hospitalizacijos ir ambulatorinių apsilankymų dėl įvairių priežasčių sukkelto plaučių uždegimo sumažėjo atitinkamai 52,4 % ir 41,1 %. Jaunesnių kaip 2 metų vaikų hospitalizacijos ir ambulatorinių apsilankymų konkrečiai dėl pneumokokinio plaučių uždegimo sumažėjo atitinkamai 57,6 % ir 46,9 %, palyginti su pradiniais duomenimis iki licencijos gavimo (2004 m. plg. 1997-99 m.). Nors tokio tipo stebėjimo analizės nerodo tiesioginio priežasties ir pasekmės ryšio, šie duomenys rodo, kad Prevenar vaidina svarbų vaidmenį mažinant gleivinės ligų (VAU ir plaučių uždegimo) atvejus tikslinėje populiacijoje.

#### Veiksmingumo tyrimas su 65 metų ir vyresniais suaugusiaisiais

Veiksmingumas prieš vakcinės tipo (VT) pneumokokinę VĮP ir IPL buvo vertinamas Nyderlanduose atliekant didelės apimties atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą CAPiTA (angl. *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial*, suaugusiųjų imunizacijos nuo visuomenėje įgytos pneumonijos tyrimas). 65 metų arba vyresniems 84 496 tiriamiesiems buvo skirta viena Prevenar 13 vakcina arba placebo (atsitiktinių imčių santykis – 1:1).

CAPiTA tyrime dalyvavo ≥ 65 metų savanoriai, kurių demografinės ir sveikatos būklės charakteristikos gali skirtis nuo tų, kurie kreipiasi dėl vakcinacijos.

Pirmi radiologiniu krūtinės ląstos rentgenologiniu tyrimu patvirtintos pneumonijos epizodai, kai prirėkė hospitalizacijos, buvo nustatyti apytikriai 2 % šios populiacijos tiriamųjų (n = 1 814), iš jų buvo 329 patvirtintos pneumokokinės VĮP atvejai ir 182 VT pneumokokinės VĮP atvejai pagal

protokolą gydytoje ir modifikuotoje ketinamų gydyti pacientų (ang. *modified intent to treat*, mITT) populiacijoje.

Veiksmingumas pagal protokolą gydytai populiacijai buvo įrodytas vertinant pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis (5 lentelė).

<b>5 lentelė. Vakcinos veiksmingumas (VV) pagal tyrimo CAPiTA pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis (pagal protokolą gydytai populiacijai)</b>					
Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Atvejai			VV (%) (95,2 % PI)	p vertė
	Iš viso	Prevenar 13 grupė	Placebo grupė		
<i>Pagrindinė vertinamoji baigtis</i>					
<b>Pirmas patvirtintos VT pneumokokinės VĮP epizodas</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Antrinės vertinamosios baigtys</i>					
<b>Pirmas patvirtintos NB/NI<sup>1</sup> vakcinos tipo pneumokokinės VĮP epizodas</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Pirmas VT IPL<sup>2</sup> epizodas</b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> NB/NI – nebakterinė / neinvazinė <sup>2</sup> VT IPL – vakcinos tipo invazinė pneumokokinė liga					

Apsauginis poveikis nuo pirmojo VT pneumokokinės VĮP, NB/NI VT pneumokokinės VĮP ir VT IPL epizodo išliko viso 4 metų trukmės tyrimo metu.

Tyrimas nebuvo skirtas nustatyti veiksmingumą pogrupiuose, ir tiriamųjų, kurių amžius  $\geq 85$  metai, skaičius nebuvo pakankamas, norint nustatyti veiksmingumą šioje amžiaus grupėje.

*Post hoc* analizė buvo naudojama norint įvertinti šiuos visuomenės sveikatos rezultatus pagal klinikinę VĮP (kaip apibrėžta tyrime CAPiTA ir remiantis klinikiniais duomenimis, neatsižvelgiant į radiologinį infiltracijos ar etiologinį patvirtinimą): vakcinos veiksmingumą (VV), paplitimo sumažėjimą (PS) ir skiepytųjų asmenų skaičių (SAS) (6 lentelė).

PS, dar vadinamas ligos, kurios išvengiama skiepijant, paplitimu, – tai ligos, kurios išvengiama skiepijant, atvejų skaičius 100 000 pacientų stebėjimo metų.

6 lentelėje SAS – tai rodiklis, nustatantis, kiek asmenų reikia paskiepyti, kad būtų išvengta vieno klinikinio VĮP atvejo.

<b>6 lentelė. Vakcinos veiksmingumas (VV) pagal klinikinę VĮP*</b>							
	Epizodai		Vakcinos veiksmingumas <sup>1</sup> % (95 % PI) (vienpusė p vertė)	Paplitimas 100 000 pacientų stebėjimo metų (PSM)		Paplitimo sumažėjimas <sup>2</sup> (95 % PI)	Skiepytųjų asmenų skaičius <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebas		Prevenar 13	Placebas		
Visų epizodų analizė	1375	1495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Pirmo epizodo analizė	1126	1214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Pacientai, kuriems yra mažiausiai 2 iš šių būklių: kosulys; pūlingi skrepliai, temperatūra  $> 38$  °C arba  $< 36,1$  °C; pneumonija (auskultuojant aptikti simptomai); leukocitozė; C reaktyviojo baltymo vertė  $> 3$  kartus

viršija viršutinę normos ribą; hipoksemija, kai deguonies parcialinis slėgis < 60 mm Hg, kvėpuojant kambario oru.

<sup>1</sup> Apskaičiuojant VV, buvo naudotas Puasono atsitiktinio poveikio regresijos modelis.

<sup>2</sup> Šimtui tūkstančių (100 000) pacientų stebėjimo metų. PS apskaičiuojamas kaip paplitimas placebo grupėje minus paplitimas vakcinos grupėje ir matematiškai buvo lygus VV × paplitimas placebo grupėje.

<sup>3</sup> Remiantis 5 metų apsauginio poveikio trukme. SAS nėra norma, vietoje to jis parodo išvengtų ligos atvejų skaičių tam tikram skiepytų asmenų skaičiui. SAS taip pat atsižvelgia į tyrimo trukmę arba apsauginio poveikio trukmę ir yra apskaičiuojamas 1 padalijus iš PS ir apsauginio poveikio (arba tyrimo) trukmės sandaugos (= 1 / (PS × trukmė)).

### Imunogeniškumo tyrimai su 18 metų ir vyresniais bei senyvais suaugusiais

Su apsauga susijusi serotipui specifinių pneumokokinio polisacharidinio IgG prisijungiančių antikūnų ribinė koncentracija suaugusiesiems nebuvo nustatyta. Visų pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu buvo naudojamas serotipui specifinis opsonofagocitozės mėginys (angl., *opsonophagocytosis assay* [OPA]) kaip pakaitalas galimam veiksmingumui apsaugant nuo invazinės pneumokokų sukeltos ligos ir pneumonijos įvertinti. OPA titrų geometriniai vidurkiai (TGV) buvo apskaičiuoti praėjus vienam mėnesiui po kiekvieno paskiepimo. OPA titrai buvo išreiškiami kaip didžiausias abipusis praskiedimas serume, kuris sumažino pneumokokų išlikimą ne mažiau kaip 50 %.

Pagrindžiamieji Prevenar 13 tyrimai buvo suplanuoti taip, kad parodytų, jog praėjus vienam mėnesiui po paskiepimo vakcina, funkcinis OPA antikūnų atsakas į 13 serotipų yra ne blogesnis, o į kai kuriuos iš 12 paplitusių serotipų, esančių licencijuotoje 23-valentėje pneumokokinėje polisacharidinėje vakcinoje [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], – geresnis. Vertinant atsaką į serotipą 6A, kuris yra specifinis Prevenar 13, buvo nustatyta, kad specifiniai OPA titrai padidėjo 4 kartais, palyginti su prieš skiepimą buvusiais rodmenimis.

Europoje ir JAV buvo atlikti penki klinikiniai tyrimai, kurių metu buvo įvertintas Prevenar 13 imunogeniškumas skirtingose amžiaus grupėse 18–95 metų ribose. Šiuo metu yra pateikiami Prevenar 13 klinikinių tyrimų imunogeniškumo duomenys apie 18 metų ir vyresnius suaugusiuosius, įskaitant 65 metų ir vyresnius suaugusiuosius, kurie anksčiau (prieš 5 metus prieš priimant į tyrimą) buvo paskiepyti viena arba daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozių. Kiekviename tyrime dalyvavo sveiki suaugusieji ir suaugusieji, kurių imuninės sistemos būklė buvo normali ir kuriems buvo nustatyta stabili gretutinė būklė, kuri, kaip žinoma, gali didinti polinkį susirgti pneumokokų sukeltomis infekcinėmis ligomis (pvz., lėtinė širdies ir kraujagyslių liga, lėtinė plaučių liga, įskaitant astmą, inkstų funkcijos sutrikimai ir cukrinis diabetas, lėtinė kepenų liga, įskaitant alkoholio sukeltą kepenų ligą), ir suaugusieji, turintys rizikos veiksnių, pavyzdžiui: rūkymas ir piktnaudžiavimas alkoholiu.

Buvo įrodytas Prevenar 13 imunogeniškumas ir saugumas 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems, įskaitant anksčiau paskiepytus pneumokokine polisacharidine vakcina.

#### *Anksčiau 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina neskiepyti suaugusieji*

Palyginamojo vienas prie vieno tyrimo, kuriame dalyvavo 60-64 metų suaugusieji, metu tiriamiesiems buvo suleista arba viena Prevenar 13, arba viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė. To paties tyrimo metu kitos grupės 50-59 metų ir kitos grupės 18-49 metų suaugusiesiems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė.

7 lentelėje palyginti OPA TGV praėjus vienam mėnesiui po dozės suleidimo 60-64 metų tiriamiesiems, kuriems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė arba viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė, ir 50-59 metų tiriamiesiems, kuriems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė.

**7 lentelė. OPA TGV 60-64 metų suaugusiesiems, kuriems buvo suleista Prevenar 13 arba 23-valentė pneumokokinės polisacharidinė vakcina (PPSV23), ir 50-59 metų suaugusiesiems, kuriems buvo suleista Prevenar 13<sup>a,b,c</sup>**

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

<sup>a</sup> Neblogesnis rezultatas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis už 0,5.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis už 1.

<sup>c</sup> 6A† serotipui, kuris yra specifinis Prevenar 13, statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis už 2.

Remiantis 60-64 metų suaugusiųjų duomenimis, OPA TGV dvylikai serotipų, esančių abiejose vakcinose, vartojant Prevenar 13 buvo neblogesni už OPA TGV, nustatytus vartojant 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną. Nustatyta, kad OPA titrai 9 serotipams buvo statistiškai reikšmingai didesni tiriamųjų, kuriems buvo suleista Prevenar 13.

Remiantis 50-59 metų suaugusiųjų duomenimis, OPA TGV visiems 13 serotipų, esančių Prevenar 13 sudėtyje, buvo neblogesni, palyginti su 60-64 metų suaugusiųjų atsaku į Prevenar 13. Imuninis atsakas į 9 serotipus priklausė nuo amžiaus ir 50-59 metų suaugusiųjų grupėse atsakas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei 60-64 metų suaugusiųjų.

Visų  $\geq 50$  metų suaugusiųjų, kuriems buvo suleista viena Prevenar 13 dozė, OPA titrai 6A serotipui buvo reikšmingai didesni nei  $\geq 60$  metų suaugusiųjų, kuriems buvo suleista viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė.

Praėjus vieneriems metams po Prevenar 13 suleidimo, OPA titrai sumažėjo, palyginti su buvusiais praėjus vienam mėnesiui po paskiepijimo, vis dėlto išsilaikė didesni už pradinis OPA titrus visiems serotipams.

	Pradiniai OPA TGV	OPA TGV, praėjus vieneriems metams po paskiepavimo Prevenar 13
50-59 metų suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	Nuo 5 iki 45	Nuo 20 iki 1 234
60-64 metų suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	Nuo 5 iki 37	Nuo 19 iki 733

8 lentelėje palyginti 18–49 ir 60–64 metų amžiaus pacientų OPA TGV praėjus 1 mėnesiui po vienkartinės Prevenar 13 dozės suleidimo

<b>8 lentelė. OPA TGV 18–49 ir 60–64 metų amžiaus suaugusiesiems suleidus Prevenar 13<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18–49 metų N = 836–866</b>	<b>60–64 metų N = 359–404</b>	<b>18–49 metų, palyginti su 60–64 metų</b>	
<b>Serotipas</b>	TGV <sup>b</sup>	TGV <sup>b</sup>	GVS	(95 % PI <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> Neblogesnis rezultatas buvo apibrėžtas kaip apatinė dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis nei 0,5.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibrėžtas kaip apatinė dvipusio 95 % PI riba, kai GVS buvo didesnis nei 1.

<sup>c</sup> Santykio pasikliautinieji intervalai (PI) yra atvirkštinė pasikliautinių intervalų, paremtų vidutinių matavimų logaritmų skirtumų Studento t reikšmių pasiskirstymu, transformacija.

18–49 metų amžiaus suaugusiųjų atsakas į visų 13 Prevenar 13 serotipų OPA TGV buvo ne blogesnis nei 60–64 metų amžiaus suaugusiųjų atsakas į Prevenar 13.

Praėjus vieneriems metams po paskiepavimo Prevenar 13, OPA titrai buvo mažesni, palyginti su buvusiais praėjus vienam mėnesiui po paskiepavimo, vis dėlto visų serotipų OPA titrai išsilaikė didesni už pradinius.

	Pradiniai OPA TGV	OPA TGV praėjus vieneriems metams po paskiepavimo Prevenar 13
18–49 metų amžiaus suaugusieji, anksčiau neskiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	5–186	23–2 948

*Anksčiau 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina skiepyti suaugusieji*

Imuninis atsakas į Prevenar 13 ir 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną buvo palygintas

vienas prie vieno tyrimu, kuriame dalyvavo  $\geq 70$  metų suaugusieji, kuriems buvo suleista viena pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė ne anksčiau kaip prieš 5 metus prieš tiriamosios vakcinos suleidimą.

9 lentelėje palyginti OPA TGV praėjus vienam mėnesiui po dozės suleidimo  $\geq 70$  metų tiriamiesiems, kurie buvo skiepyti pneumokokine polisacharidine vakcina, suleidus arba vieną Prevenar 13 dozę, arba vieną 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozę.

<b>9 lentelė. OPA TGV pneumokokine polisacharidine vakcina skiepytiems <math>\geq 70</math> metų suaugusiesiems suleidus arba Prevenar 13, arba 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozę (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 n=400-426</b>	<b>PPSV23 n=395-445</b>	<b>Prevenar OPA TGV titrai, palyginti su PPSV23</b>	
<b>Serotipas</b>	<b>OPA TGV</b>	<b>OPA TGV</b>	<b>GVS</b>	<b>(95% PI)</b>
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A†	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> Neblogesnis rezultatas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95% PI riba, kai GVS buvo didesnis už 0,5.

<sup>b</sup> Statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95% PI riba, kai GVS buvo didesnis už 1.

<sup>c</sup> 6A† serotipui, kuris yra specifinis Prevenar 13, statistiškai reikšmingai didesnis atsakas buvo apibūdinamas apatine dvipusio 95% PI riba, kai GVS buvo didesnis už 2.

Suaugusieji, kuriems prieš 5 metus prieš klinikinį tyrimą buvo suleista pneumokokinė polisacharidinė vakcina, OPA TGV suleidus Prevenar 13 buvo ne blogesni už atsaką į 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną 12 paplitusių serotipų. Be to, šiuo tyrimu buvo nustatyti statistiškai reikšmingai didesni OPA TGV 10 iš 12 paplitusių serotipų. Imuninis atsakas į 6A serotipą buvo statistiškai reikšmingai didesnis suleidus Prevenar 13 nei po paskiepavimo 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina.

Praėjus vieneriems metams po 70 metų ir vyresnių suaugusiųjų, kurie ne anksčiau kaip prieš 5 metus prieš priimant į tyrimą buvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, paskiepavimo Prevenar 13, OPA titrai buvo mažesni, palyginti su buvusiais praėjus vienam mėnesiui po paskiepavimo, vis dėlto OPA titrai visiems serotipams išsilaukė didesni už pradinius.

	<b>Pradiniai OPA TGV</b>	<b>OPA TGV praėjus vieneriems metams po paskiepavimo Prevenar 13</b>
$\geq 70$ metų suaugusieji, kurie ne anksčiau kaip prieš 5 metus prieš priimant į tyrimą buvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina	Nuo 9 iki 122	Nuo 18 iki 381

## Imuninis atsakas atskirose populiacijose

Asmenys, sergantys toliau nurodytomis ligomis, turi padidintą pneumokokinės ligos riziką. Prevenar 13 sukkelto antikūnų lygio klinikinė reikšmė šioms atskiroms populiacijoms nėra žinoma.

### *Pjautuvo pavidalo ląstelių liga*

Su 158 nuo  $\geq 6$  iki  $< 18$  metų amžiaus vaikais ir paaugliais, sergančiais pjautuvo pavidalo ląstelių liga, kurie anksčiau buvo skiepyti viena ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozių mažiausiai prieš 6 mėnesius prieš įtraukiant į tyrimą, Prancūzijoje, Italijoje, Jungtinėje Karalystėje, JAV, Libane, Egipte ir Saudo Arabijoje buvo atliktas atviras vienos grupės tyrimas skiriant 2 dozes Prevenar 13 kas 6 mėnesius. Po pirmosios vakcinacijos Prevenar 13 sukeltas antikūnų lygis buvo matuojamas pagal IgG GMC ir OPA GMT, kurie buvo statistiškai žymiai aukštesni, palyginus su lygiu prieš vakcinaciją. Po antrosios dozės imuninis atsakas buvo panašus kaip ir po pirmosios dozės. Po antrosios dozės praėjus vieneriems metams pagal IgG GMC ir OPA GMT išmatuotas antikūnų lygis buvo aukštesnis nei tas, kuris buvo išmatuotas prieš pirmąją Prevenar 13 dozę, išskyrus IgG GMC 3 ir 5 serotipams, kuris buvo panašus.

### *Papildomi Prevenar (7- valenčio) imunogeniškumo duomenys: vaikai, sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga*

Prevenar imunogeniškumas buvo tirtas atviro, daugiacentrio tyrimo su 49 kūdikiais, sergančiais pjautuvo pavidalo ląstelių liga, metu. Vaikai buvo vakcinuoti Prevenar (3 dozėmis kas vieną mėnesį nuo 2 mėnesių amžiaus); 46 iš šių 15-18 mėnesių amžiaus vaikų taip pat gavo 23-valentę pneumokokinę polisacharidinę vakciną. Po pirminės imunizacijos 95,6 % tiriamųjų antikūnų lygis buvo mažiausiai 0,35  $\mu\text{g/ml}$  visiems septyniems serotipams, esantiems Prevenar. Antikūnų prieš septynis serotipus koncentracijos žymiai padidėjo po polisacharidinės vakcinacijos, kas rodo, jog susidarė gera imunologinė atmintis.

### *ŽIV infekcija*

#### *Vaikai ir suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo vakcinuoti pneumokokine vakcina*

ŽIV infekuoti vaikai ir suaugusieji, kurių CD4 kiekis  $\geq 200$  ląstelių/ $\mu\text{l}$  (vidurkis 717,0 ląstelių/ $\mu\text{l}$ ), virusų kiekis  $< 50\,000$  kopijų/ml (vidurkis 2 090,0 kopijų/ml), kurie neserga su AIDS susijusia aktyvia liga ir kurie anksčiau nebuvo vakcinuoti pneumokokine vakcina, gavo 3 Prevenar 13 dozes. Pagal bendrąsias rekomendacijas vėliau buvo suleista viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė. Tarp vakcinų buvo daroma 1 mėnesio pertrauka. 259–270 tiriamųjų imuninis atsakas buvo vertinamas praėjus maždaug 1 mėnesiui nuo kiekvienos vakcinos dozės. Pagal IgG GMC ir OPA GMT po pirmosios dozės išmatuotas Prevenar 13 sukeltas antikūnų lygis buvo statistiškai žymiai aukštesnis, palyginti su prieš vakcinaciją buvusiu lygiu. Po antrosios ir trečiosios Prevenar 13 dozių imuninis atsakas buvo panašus ar aukštesnis negu po pirmosios dozės.

#### *Suaugusieji, kurie anksčiau nebuvo skiepyti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina*

ŽIV infekuoti suaugusieji  $\geq 18$  metų amžiaus, kurių CD4  $\geq 200$  ląstelių/ $\mu\text{l}$  (vidurkis 609,1 ląstelės/ $\mu\text{l}$ ) ir viruso kiekis  $< 50\,000$  kopijų/ml (vidurkis 330,6 kopijos/ml), kurie nesirgo aktyvia su AIDS susijusia liga ir anksčiau vakcinuoti 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina mažiausiai prieš 6 mėnesius prieš įtraukiant į tyrimą, gavo 3 Prevenar 13 dozes – įtraukus į tyrimą, po 6 mėnesių ir po 12 mėnesių po pirmosios Prevenar 13 dozės. Imuninis atsakas buvo vertinamas 231-255 tiriamųjų praėjus maždaug 1 mėnesiui po kiekvienos Prevenar 13 dozės. Po pirmosios dozės Prevenar 13 sukeltas antikūnų lygis buvo matuojamas pagal IgG GMC ir OPA GMT, kuris buvo statistiškai žymiai aukštesnis, palyginus su lygiu prieš vakcinaciją. Po antrosios ir trečiosios Prevenar 13 dozių imuninis atsakas buvo panašus ar aukštesnis, negu po pirmosios dozės. Tyrimo metu 162 tiriamieji anksčiau buvo vartoję vieną 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozę, 143 tiriamieji - 2 dozes ir 26 tiriamieji - daugiau kaip dvi 23-valentės polisacharidinės vakcinos dozes. Tiriamųjų, kurie



anksčiau gavo dvi ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozių, imuninis atsakas buvo panašus, kaip ir tiriamųjų, anksčiau gavusių vieną dozę.

### *Hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas*

Vaikai ir suaugusieji, kuriems sulaukus  $\geq 2$  metų amžiaus buvo atliktas alogeninis hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas (HKLP) ir buvo pasiekta visiška gretutinės ligos hematologinė remisija arba, limfomos ir mielomos atveju, labai gera dalinė remisija, gavo tris Prevenar 13 dozes, tarp jų darant bent 1 mėnesio pertrauką. Pirmoji dozė buvo skirta nuo HKLP praėjus 3–6 mėnesiams. Ketvirtoji (sustiprinamoji) Prevenar 13 dozė buvo skirta nuo trečiosios dozės praėjus 6 mėnesiams. Pagal bendrąsias rekomendacijas viena 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozė buvo skirta nuo ketvirtosios Prevenar 13 dozės praėjus 1 mėnesiui. 168–211 tiriamųjų imuninis atsakas pagal IgG GMC buvo vertinamas nuo vakcinacijos praėjus maždaug 1 mėnesiui. Po kiekvienos Prevenar 13 dozės padidėdavo antikūnų lygis. Palyginti su imuniniu atsaku, kuris pasireiškė po trečiosios dozės, po ketvirtosios Prevenar 13 dozės imuninis atsakas į visus serotipus buvo reikšmingai stipresnis. Funkcinių antikūnų titrai (OPA titrai) šiame tyrime nebuvo matuojami.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Duomenys nebūtinai.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, vienkartinės ir kartotinių dozių toksiškumo, lokalaus toleravimo bei poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

# **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

## **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas  
Gintaro rūgštis  
Polisorbatas 80  
2-fenoksietanolis  
Injekcinis vanduo

Adjuvantas nurodytas 2 skyriuje.

## **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

### Panaudojus pirmą kartą

Atidarytą preparatą galima laikyti 2–8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 28 paras. Už kitokią atidaryto preparato laikymo trukmę ir sąlygas atsako naudotojas.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

2 ml (4 dozės po 0,5 ml) injekcinės suspensijos talpyklėje (I tipo stiklo) su kamščiu (chlorobutilo gumos, kurios sudėtyje nėra latekso) užsandarintu nuplėšiamu aliuminio sandarikliu ir nuplėšiamu polipropileno dangteliu.

1, 5, 10, 25 ir 50 vienetų pakuotės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Laikant gali susidaryti baltų nuosėdų ir skaidraus supernatanto. Tai nėra gedimo požymis.

Prieš vartojimą, vakciną reikia gerai suplakti, kad susidarytų vienalytė balta suspensija ir apžiūrėti, ar joje nėra kietų dalelių ir (arba) suspensijos išvaizdos pokyčių. Jei yra, vartoti negalima.

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2009 m. gruodžio mėn. 09 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. rugsėjo 18 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Airija

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

**1, 10 ir 50 užpildytų švirkštų su adata arba be jos pakuotė – SU MĖLYNUOJU LANGELIU**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prevenar 13 injekcinė suspensija

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (13-valentė, adsorbuota)

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 dozėje (0,5 ml) yra 2,2 mikrogramo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F serotipų polisacharidų ir 4,4 mikrogramo 6B serotipo polisacharido, konjuguotų su CRM<sub>197</sub> baltymu nešikliu, adsorbuotų ant aliuminio fosfato. 1 dozėje (0,5 ml) yra 0,125 mg aliuminio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Natrio chloridas, gintaro rūgštis, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinė suspensija

1 vienadozis (0,5 ml) užpildytas švirkštas su atskira adata

1 vienadozis (0,5 ml) užpildytas švirkštas be adatos

10 vienadozių (0,5 ml) užpildytų švirkštų su atskiriomis adatomis

10 vienadozių (0,5 ml) užpildytų švirkštų be adatos

50 vienadozių (0,5 ml) užpildytų švirkštų su atskiriomis adatomis

50 vienadozių (0,5 ml) užpildytų švirkštų be adatos

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į raumenis.

Prieš vartojimą gerai sukratykite.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Prevenar 13 yra stabilus keturias dienas, laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Šio periodo pabaigoje Prevenar 13 reikia suvartoti arba sunaikinti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/590/002 – 1 švirkšto su atskira adata pakuotė

EU/1/09/590/001 – 1 švirkšto be adatos pakuotė

EU/1/09/590/004 – 10 švirkštų su atskiromis adatomis pakuotė

EU/1/09/590/003 – 10 švirkštų be adatos pakuotė

EU/1/09/590/006 – 50 švirkštų su atskiromis adatomis pakuotė

EU/1/09/590/005 – 50 švirkštų be adatos pakuotė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS  
KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

**1, 5, 10, 25, 50 vienadozių flakonų**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prevenar 13 injekcinė suspensija vienadoziame flakone

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (13-valentė, adsorbuota)

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 dozėje (0,5 ml) yra 2,2 mikrogramo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F serotipų polisacharidų ir 4,4 mikrogramo 6B serotipo polisacharido, konjuguotų su CRM<sub>197</sub> baltymu nešikliu, adsorbuotų ant aliuminio fosfato. 1 dozėje (0,5 ml) yra 0,125 mg aliuminio.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Natrio chloridas, gintaro rūgštis, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinė suspensija

1 vienadozis (0,5 ml) flakonas  
5 vienadoziai (0,5 ml) flakonai  
10 vienadozių (0,5 ml) flakonų  
25 vienadoziai (0,5 ml) flakonų  
50 vienadozių (0,5 ml) flakonų

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į raumenis.

Prieš vartojimą gerai sukratykite.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/590/007 – 1 flakono pakuotė  
EU/1/09/590/008 – 5 flakonų pakuotė  
EU/1/09/590/009 – 10 flakonų pakuotė  
EU/1/09/590/010 – 25 flakonų pakuotė  
EU/1/09/590/011 – 50 flakonų pakuotė

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija  
Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

**1, 5, 10, 25, 50 daugiadozių talpyklių**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prevenar 13 injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (13-valentė, adsorbuota)

## **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 dozėje (0,5 ml) yra 2,2 mikrogramo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F serotipų polisacharidų ir 4,4 mikrogramo 6B serotipo polisacharido, konjuguotų su CRM<sub>197</sub> baltymu nešikliu, adsorbuotų ant aliuminio fosfato. 1 dozėje (0,5 ml) yra 0,125 mg aliuminio.

## **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Natrio chloridas, gintaro rūgštis, polisorbatas 80, 2-fenoksietanolis ir injekcinis vanduo

## **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje

1 daugiadozė talpyklė (4 dozės po 0,5 ml)

5 daugiadozės talpyklės (4 dozės po 0,5 ml talpyklėse)

10 daugiadozių talpyklių (4 dozės po 0,5 ml talpyklėse)

25 daugiadozės talpyklės (4 dozės po 0,5 ml talpyklėse)

50 daugiadozių talpyklių (4 dozės po 0,5 ml talpyklėse)

## **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į raumenis.

Prieš vartojimą gerai sukratykite.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

## **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

## **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Po pirmojo naudojimo preparatą galima laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 28 paras.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/09/590/012 – 1 daugiadozio talpyklė  
EU/1/09/590/013 – 5 daugiadozės talpyklės  
EU/1/09/590/014 – 10 daugiadozių talpyklių  
EU/1/09/590/015 – 25 daugiadozės talpyklės  
EU/1/09/590/016 – 50 daugiadozių talpyklių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

Užpildytas švirkštas

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Prevenar 13 injekcinė suspensija

i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą gerai sukratykite.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 dozė (0,5 ml)

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Vienadozis flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Prevenar 13 injekcinė suspensija vienadoziame flakone

i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą gerai sukratykite.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 dozė (0,5 ml)

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Daugiadozė talpyklė**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Prevenar 13 injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje

i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą gerai sukratykite.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

4 dozės po 0,5 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Prevenar 13 injekcinė suspensija

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (13-valentė, adsorbuota)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš skiriant šią vakciną Jums arba Jūsų vaikui, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali pririekti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba slaugytoją.
- Ši vakcina skirta tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Prevenar 13 ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Jums arba Jūsų vaikui Prevenar 13
3. Kaip skiriamas Prevenar 13
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Prevenar 13
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Prevenar 13 ir kam jis vartojamas

Prevenar 13 yra pneumokokinė vakcina, skiriama:

- **kūdikams nuo 6 savaičių ir vaikams bei paaugliams iki 17 metų**, kad padėtų apsaugoti vaiką nuo tokių ligų, pavyzdžiui: meningito (smegenų dangalų uždegimo), sepsio ar bakteriemijos (bakterijų kraujyje), plaučių uždegimo (plaučių infekcinės ligos) ir ausų infekcinių ligų;
- **18 metų ir vyresniems suaugusiems**, kad padėtų apsaugoti nuo tokių ligų, pavyzdžiui: plaučių uždegimo (plaučių infekcinės ligos), sepsio ar bakteriemijos (bakterijų yra kraujyje) ir meningito (smegenų dangalų uždegimo), kurias sukelia 13 *Streptococcus pneumoniae* bakterijų tipų.

Prevenar 13 saugo nuo 13 tipų *Streptococcus pneumoniae* bakterijų ir pakeičia Prevenar, kuris saugojo nuo 7 tipų.

Ši vakcina skatina organizmą gaminti savus antikūnus, kurie ir saugo Jus arba Jūsų vaiką nuo šių ligų.

#### 2. Kas žinotina prieš skiriant Jums arba Jūsų vaikui Prevenar 13

**Prevenar 13 skirti negalima:**

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra alergija (padidėjęs jautrumas) veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), taip pat bet kuriai kitai vakcinai, kurios sudėtyje yra difterijos toksoidų;
- jeigu sergate arba Jūsų vaikas serga sunkia infekcine liga su aukšta (virš 38 °C) temperatūra. Jei taip yra Jums arba Jūsų vaikui, skiepijimas bus atidėtas iki tada, kai pasijusite arba Jūsų vaikas pasijus geriau. Esant lengvai infekcinei ligai (pvz., peršalimui), skiepijimo atidėti nereikėtų. Tačiau pirma pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš skiepijant Prevenar 13, jeigu Jums ar Jūsų vaikui:

- po skiepijimo Prevenar ar Prevenar 13 šiuo metu yra arba anksčiau buvo sveikatos sutrikimų, pvz.: alerginė reakcija arba sutrikęs kvėpavimas;
- yra kraujavimo sutrikimų arba lengvai susidaro kraujosruvos;
- yra imuninės sistemos susilpnėjimas (pvz., dėl ŽIV infekcijos); skiepijimo Prevenar 13 nauda Jums arba Jūsų vaikui gali būti nepakankama;
- buvo atsiradę traukulių, nes prieš Prevenar 13 vartojimą gali tekti vartoti karščiavimą mažinančių vaistų. Jei Jūsų vaikas po skiepijimo taps nereaguojantis į aplinką arba jam prasidės traukuliai (priepuoliai), apie tai turite nedelsdami pasakyti gydytojui. Taip pat žr. 4 skyrių.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš skiepijant, jeigu Jūsų vaikas gimė pernelyg anksti (28 nėštumo savaitę ar anksčiau), nes per pirmas 2–3 paras po skiepijimo intervalai tarp įkvėpimų gali būti ilgesni negu įprasta. Taip pat žr. 4 skyrių.

Prevenar 13, kaip ir kitos vakcinos, gali neapsaugoti visų asmenų, paskiepytų šia vakcina.

Prevenar 13 apsaugos vaikus tik nuo ausų infekcinių ligų, kurias sukelia *Streptococcus pneumoniae* bakterijų tipai, kuriems skirta ši vakcina. Vakcina neapsaugos nuo kitų infekcinių ligų sukėlėjų, galinčių sukelti ausų infekcines ligas.

## **Kiti vaistai arba vakcinos ir Prevenar 13**

Gydytojas gali paprašyti prieš skiepijant Prevenar 13 duoti vaikui paracetamolio arba kitų karščiavimą mažinančių vaistų. Tai padės sumažinti dalį Prevenar 13 šalutinio poveikio.

Jeigu vartojate arba Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojote arba Jūsų vaikas vartojo kitų vaistų, arba neseniai buvote arba Jūsų vaikas buvo paskiepytas kita vakcina, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

## **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šią vakciną pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Prevenar 13 gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Visgi, kai kurie iš poveikių, paminėtų 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“, gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

## **Prevenar 13 sudėtyje yra natrio**

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip skiriamas Prevenar 13**

Gydytojas ar slaugytoja sušvirkš rekomenduojamą (0,5 ml) vakcinos dozę į Jūsų žasto arba vaiko žasto arba šlaunies raumenį.

### Nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių kūdikiai

Paprastai Jūsų vaikui turi būti skiriamas trijų vakcinų injekcijų pradinis kursas, po kurio skiriama imunizaciją sustiprinanti dozė.

- Pirmąją dozę galima skirti kūdikiams nuo šešių savaičių.
- Tarp injekcijų daroma ne trumpesnė kaip vieno mėnesio pertrauka.
- Ketvirtoji (imunizaciją sustiprinanti) dozė švirkščiamą nuo 11 iki 15 mėnesių amžiaus vaikams.
- Jums pasakys, kada Jūsų vaikas turi ateiti kitos injekcijos.

Vadovaudamasis Jūsų šalies oficialiomis rekomendacijomis, sveikatos priežiūros specialistas gali taikyti kitą skiepavimo planą. Dėl papildomos informacijos kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### Neišnešioti kūdikiai

Jūsų vaikas gaus pradinį trijų injekcijų kursą. Pirmoji injekcija gali būti suleista kūdikiui esant šešių savaičių amžiaus, tarp dozių bus mažiausiai vieno mėnesio pertrauka. Jūsų vaikas gaus ketvirtąją (sustiprinančią) injekciją, kai jis bus 11-15 mėnesių amžiaus.

### Vyresni kaip 7 mėnesių neskiepyti kūdikiai, vaikai ir paaugliai

Kūdikiams **nuo 7 iki 11 mėnesių** reikia skirti dvi injekcijas. Tarp injekcijų daroma ne trumpesnė kaip vieno mėnesio pertrauka. Trečioji dozė švirkščiamą antraisiais gyvenimo metais.

Vaikams **nuo 12 iki 23 mėnesių** reikia skirti dvi injekcijas. Tarp injekcijų daroma ne trumpesnė kaip dviejų mėnesių pertrauka.

Vaikams **nuo 2 iki 17 metų** reikia skirti vieną injekciją.

### Anksčiau Prevenar skiepyti kūdikiai, vaikai ir paaugliai

Anksčiau Prevenar skiepytus kūdikius ir vaikus galima skiepyti Prevenar 13 skiepavimo kursui užbaigti.

Gydytojas arba slaugytoja patars, kiek kartų Prevenar 13 reikia skiepyti anksčiau Prevenar skiepytus **nuo 1 iki 5 metų** vaikus.

Vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų reikia skirti vieną injekciją.

Svarbu laikytis gydytojo, vaistininko ir (arba) slaugytojos nurodymų, kad Jūsų vaikui būtų atliktas visas skiepavimo kursas.

Jeigu pamiršote apsilankyti paskirtu laiku, pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

### Suaugusieji

Suaugusiesiems reikia suleisti vieną injekciją.

Jeigu anksčiau buvote skiepyti pneumokokine vakcina, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Prevenar 13 vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

## Ypatingos pacientų grupės

Asmenys, kuriems gali būti didesnis pneumokokinės infekcijos pavojus (pvz., sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga ar ŽIV infekcija), įskaitant anksčiau paskiepytus viena ar daugiau 23-valentės pneumokokinės polisacharidinės vakcinos dozėmis, gali gauti bent vieną Prevenar 13 dozę.

Asmenims, kuriems buvo atliktas kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimas, gali būti skiriamos trys injekcijos; pirmoji skiriama praėjus 3–6 mėnesiams nuo persodinimo ir tarp dozių turi būti ne mažesnė kaip 1 mėnesio pertrauka. Ketvirtąją (sustiprinamąją) dozę rekomenduojama skirti nuo trečiosios injekcijos praėjus 6 mėnesiams.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Prevenar 13, kaip ir visos kitos vakcinos, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Skiepijant Prevenar 13, kūdikiams ir vaikams (nuo 6 savaičių iki 5 metų) buvo nustatytas išvardytas šalutinis poveikis**

**Dažniausias šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- sumažėjęs apetitas;
- karščiavimas; dirglumas; skausmas, jautrumas prisilietimui, paraudimas, patinimas ar sukietėjimas vakcinacijos vietoje; mieguistumas; neramus miegas;
- 2,5 cm–7,0 cm dydžio paraudimas, sukietėjimas, patinimas vakcinacijos vietoje (po imunizaciją sustiprinančios dozės ir vyresniems vaikams [2–5 metų amžiaus]).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- vėmimas; viduriavimas;
- karščiavimas su aukštesne kaip 39 °C temperatūra; skausmingumas vakcinacijos vietoje trukdantis judėti, 2,5 cm–7,0 cm dydžio paraudimas, sukietėjimas, patinimas vakcinacijos vietoje (po pradinio injekcijų kurso);
- išbėrimas.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 100 vakcinos dozių):

- traukuliai (ar priepuoliai), įskaitant sukeltus didelės temperatūros;
- dilgėlinė (arba į dilgėlinę panašus išbėrimas);
- daugiau kaip 7 cm paraudimas, patinimas ar sukietėjimas vakcinacijos vietoje; verksmas.

**Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vakcinos dozių):

- nepakankamumas arba į šoką panaši būseną (hipotonijos ir susilpnėjusio atsako epizodas);
- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, įskaitant veido ir (arba) lūpų patinimą, pasunkėjusį kvėpavimą.

**Toliau išvardytas šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta paskiepijus Prevenar 13 vaikus ir paauglius (nuo 6 iki 17 metų)**

**Dažniausias šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių) yra

- apetito sumažėjimas;
- irzlumas; skausmas, skausmingumas, paraudimas, patinimas arba sukietėjimas vakcinos suleidimo vietoje; mieguistumas, neramus miegas; skausmingumas vakcinos suleidimo vietoje,



trukdantis judėti.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių) yra

- galvos skausmai;
- vėmimas, viduriavimas;
- išbėrimas, dilgėlinė (arba į dilgėlinę panašus išbėrimas);
- karščiavimas.

Vaikams ir paaugliams, kuriems yra ŽIV infekcija, pjautuvo pavidalo ląstelių liga arba kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas, šalutinis poveikis buvo panašus, tačiau labai dažnai pasireiškė galvos skausmas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, nuovargis, sąnarių ir raumenų skausmas.

**Skiepijant Prevenar 13 kūdikius ir ne vyresnius kaip 5 metų vaikus po vakcinos patekimo į rinką, buvo nustatytas toliau išvardytas papildomas šalutinis poveikis.**

- Sunki alerginė reakcija, įskaitant šoką (širdies ir kraujagyslių nepakankamumą); angioedema (lūpų, veido ar gerklės patinimas).
- Dilgėlinė, paraudimas ir dirginimas (dermatitas) bei niežėjimas vakcinacijos vietoje; veido paraudimas.
- Padidėję limfmazgiai ar liaukos (limfadenopatija) greta vakcinacijos vietos, pvz., pažastyje arba kirkšnyje.
- Išbėrimas, sukiantis niežtinčias raudonas dėmes (daugiaformė raudonė).

Labai neišnešiotiems kūdikiams (gimusiems 28 nėštumo savaitę ar anksčiau) 2–3 dienas po skiepijimo kvėpavimo pauzės gali būti ilgesnės nei įprastai.

**Skiepijant Prevenar 13 suaugusiuosius, buvo nustatytas išvardytas šalutinis poveikis**

**Dažniausias šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- sumažėjęs apetitas; galvos skausmas; viduriavimas; vėmimas (18–49 metų amžiaus žmonėms);
- šaltkrėtis; nuovargis; išbėrimas; skausmas, paraudimas, patinimas, sukietėjimas ar skausmingumas vakcinacijos vietoje, trukdantis judėti (stiprus skausmas ar jautrumas vakcinacijos vietoje 18–39 metų amžiaus asmenims ir sunkus rankų judesių ribotumas 18–39 metų amžiaus žmonėms);
- sąnarių skausmo pasunkėjimas arba naujų skausmų atsiradimas, raumenų skausmo pasunkėjimas arba naujų skausmų atsiradimas;
- karščiavimas (18–29 metų amžiaus žmonėms).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- vėmimas (50 metų amžiaus ir vyresniems žmonėms); karščiavimas (30 metų amžiaus ir vyresniems žmonėms).

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 100 vakcinos dozių):

- pykinimas;
- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, įskaitant veido ir (arba) lūpų patinimą, pasunkėjusį kvėpavimą;
- padidėję limfmazgiai ar liaukos (limfadenopatija) greta vakcinacijos vietos, pvz., pažastyje.

Šalutinis poveikis suaugusiesiems, kurie serga ŽIV infekcija, buvo panašus, tačiau karščiavimas bei vėmimas buvo labai dažnas ir dažnas pykinimas.

Suaugusiesiems, kuriems buvo atliktas kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimas, pasireiškė panašus šalutinis poveikis, tačiau itin dažnas buvo karščiavimas ir vėmimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Prevenar 13**

Šią vakciną laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šios vakcinas vartoti negalima. Vakcina tinkama vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Prevenar 13 yra stabilus keturias dienas, laikant ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Šio periodo pabaigoje Prevenar 13 reikia suvartoti arba sunaikinti. Šie duomenys skirti vadovautis sveikatos priežiūros specialistams, esant laikiniams temperatūros nukrypimams.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Prevenar 13 sudėtis**

Veikliosios medžiagos yra polisacharido ir CRM<sub>197</sub> konjugatai, kuriuos sudaro:

- 2,2 mikrogramo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ir 23F serotipų polisacharidų;
- 4,4 mikrogramo 6B serotipo polisacharido.

1 dozėje (0,5 ml) yra maždaug 32 µg CRM<sub>197</sub> baltymo nešiklio, adsorbuoto ant aliuminio fosfato (0,125 mg aliuminio).

Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, gintaro rūgštis, polisorbatai 80 ir injekcinis vanduo.

### **Prevenar 13 išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Ši vakcina yra balta injekcinė suspensija, tiekiamą vienadoziame užpildytame švirkšte (0,5 ml). 1, 10 ir 50 švirkštų su adata arba be jos pakuotės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

Gamintojas, atsakingas už serijų išleidimą:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 201 100

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

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

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

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

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

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

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

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

**France**  
Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

Laikant gali susidaryti baltų nuosėdų ir skaidraus supernatanto. Tai nėra gedimo požymis.

Apžiūrėkite, ar nėra kietų dalelių ir (arba) išvaizdos pokyčių; jei yra, vartoti negalima.

Prieš išleidami orą iš švirkšto, gerai sukratykite, kad susidarytų vienalytė balta suspensija.

Sušvirkškite visą dozę.

Prevenar 13 skirta vartoti tik į raumenis. Švirkšti į kraujagyslę negalima.

Prevenar 13 negalima maišyti su kitomis vakcinomis tame pačiame švirkšte.

Prevenar 13 galima švirkšti tuo pat metu kaip ir kitas vaikams skirtas vakcinas; tokiu atveju reikia švirkšti į skirtingas vakcinacijos vietas.

Prevenar 13 galima vartoti 50 metų ir vyresniems suaugusiems kartu su trivalente ar keturvalente inaktyvinta vakcina nuo gripo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Prevenar 13 injekcinė suspensija vienadoziame flakone

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (13-valentė, adsorbuota)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš skiriant šią vakciną Jums arba Jūsų vaikui, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali pririekti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba slaugytoją.
- Ši vakcina skirta tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Prevenar 13 ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Jums arba Jūsų vaikui Prevenar 13
3. Kaip skiriamas Prevenar 13
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Prevenar 13
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Prevenar 13 ir kam jis vartojamas

Prevenar 13 yra pneumokokinė vakcina, skiriama:

- **kūdikams nuo 6 savaičių ir vaikams bei paaugliams iki 17 metų**, kad padėtų apsaugoti vaiką nuo tokių ligų, pavyzdžiui: meningito (smegenų dangalų uždegimo), sepsio ar bakteriemijos (bakterijų kraujyje), plaučių uždegimo (plaučių infekcinės ligos) ir ausų infekcinių ligų;
- **18 metų ir vyresniems suaugusiems**, kad padėtų apsisaugoti nuo tokių ligų, pavyzdžiui: plaučių uždegimo (plaučių infekcinės ligos), sepsio ar bakteriemijos (bakterijų yra kraujyje) ir meningito (smegenų dangalų uždegimo), kurias sukelia 13 *Streptococcus pneumoniae* bakterijų tipų.

Prevenar 13 saugo nuo 13 tipų *Streptococcus pneumoniae* bakterijų ir pakeičia Prevenar, kuris saugojo nuo 7 tipų.

Ši vakcina skatina organizmą gaminti savus antikūnus, kurie ir saugo Jus arba Jūsų vaiką nuo šių ligų.

#### 2. Kas žinotina prieš skiriant Jums arba Jūsų vaikui Prevenar 13

**Prevenar 13 skirti negalima:**

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra alergija (padidėjęs jautrumas) veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), taip pat bet kuriai kitai vakcinai, kurios sudėtyje yra difterijos toksoidų;
- jeigu sergate arba Jūsų vaikas serga sunkia infekcine liga su aukšta (virš 38 °C) temperatūra. Jei taip yra Jums arba Jūsų vaikui, skiepijimas bus atidėtas iki tada, kai pasijusite arba Jūsų vaikas pasijus geriau. Esant lengvai infekcinei ligai (pvz., peršalimui), skiepijimo atidėti nereikėtų. Tačiau pirma pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš skiepijant Prevenar 13, jeigu Jums ar Jūsų vaikui:

- po skiepijimo Prevenar ar Prevenar 13 šiuo metu yra arba anksčiau buvo sveikatos sutrikimų, pvz.: alerginė reakcija arba sutrikęs kvėpavimas;
- yra kraujavimo sutrikimų arba lengvai susidaro kraujosruvos;
- yra imuninės sistemos susilpnėjimas (pvz., dėl ŽIV infekcijos); skiepijimo Prevenar 13 nauda Jums arba Jūsų vaikui gali būti nepakankama;
- buvo atsiradę traukulių, nes prieš Prevenar 13 vartojimą gali tekti vartoti karščiavimą mažinančių vaistų. Jei Jūsų vaikas po skiepijimo taps nereaguojantis į aplinką arba jam prasidės traukuliai (priepuoliai), apie tai turite nedelsdami pasakyti gydytojui. Taip pat žr. 4 skyrių.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš skiepijant, jeigu Jūsų vaikas gimė pernelyg anksti (28 nėštumo savaitę ar anksčiau), nes per pirmas 2–3 paras po skiepijimo intervalai tarp įkvėpimų gali būti ilgesni negu įprasta. Taip pat žr. 4 skyrių.

Prevenar 13, kaip ir kitos vakcinos, gali neapsaugoti visų asmenų, paskiepytų šia vakcina.

Prevenar 13 apsaugos vaikus tik nuo ausų infekcinių ligų, kurias sukelia *Streptococcus pneumoniae* bakterijų tipai, kuriems skirta ši vakcina. Vakcina neapsaugos nuo kitų infekcinių ligų sukėlėjų, galinčių sukelti ausų infekcines ligas.

## **Kiti vaistai arba vakcinos ir Prevenar 13**

Gydytojas gali paprašyti prieš skiepijant Prevenar 13 duoti vaikui paracetamolio arba kitų karščiavimą mažinančių vaistų. Tai padės sumažinti dalį Prevenar 13 šalutinio poveikio.

Jeigu vartojate arba Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojote arba Jūsų vaikas vartojo kitų vaistų, arba neseniai buvote arba Jūsų vaikas buvo paskiepytas kita vakcina, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

## **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šią vakciną pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Prevenar 13 gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Visgi, kai kurie iš poveikių, paminėtų 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“, gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ar naudotis mechanizmais.

## **Prevenar 13 sudėtyje yra natrio**

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip skiriamas Prevenar 13**

Gydytojas ar slaugytoja sušvirkš rekomenduojamą (0,5 ml) vakcinos dozę į Jūsų žasto arba vaiko žasto arba šlaunies raumenį.

### Nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių kūdikiai

Paprastai Jūsų vaikui turi būti skiriamas trijų vakcinos injekcijų pradinis kursas, po kurio skiriama

imunizaciją sustiprinanti dozė.

- Pirmąją dozę galima skirti kūdikiams nuo šešių savaičių.
- Tarp injekcijų daroma ne trumpesnė kaip vieno mėnesio pertrauka.
- Ketvirtoji (imunizaciją sustiprinanti) dozė švirkščiamą nuo 11 iki 15 mėnesių amžiaus vaikams.
- Jums pasakys, kada Jūsų vaikas turi ateiti kitos injekcijos.

Vadovaudamasis Jūsų šalies oficialiomis rekomendacijomis, sveikatos priežiūros specialistas gali taikyti kitą skiepavimo planą. Dėl papildomos informacijos kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### Neišnešioti kūdikiai

Jūsų vaikas gaus pradinį trijų injekcijų kursą. Pirmoji injekcija gali būti suleista kūdikiui esant mažiausiai šešių savaičių amžiaus, tarp dozių bus mažiausiai vieno mėnesio pertrauka. Jūsų vaikas gaus ketvirtąją (sustiprinančią) injekciją, kai jis bus 11-15 mėnesių amžiaus.

#### Vyresni kaip 7 mėnesių neskiepyti kūdikiai, vaikai ir paaugliai

Kūdikiams **nuo 7 iki 11 mėnesių** reikia skirti dvi injekcijas. Tarp injekcijų daroma ne trumpesnė kaip vieno mėnesio pertrauka. Trečioji dozė švirkščiamą antraisiais gyvenimo metais.

Vaikams **nuo 12 iki 23 mėnesių** reikia skirti dvi injekcijas. Tarp injekcijų daroma ne trumpesnė kaip dviejų mėnesių pertrauka.

Vaikams **nuo 2 iki 17 metų** reikia skirti vieną injekciją.

#### Anksčiau Prevenar skiepyti kūdikiai, vaikai ir paaugliai

Anksčiau Prevenar skiepytus kūdikius ir vaikus galima skiepyti Prevenar 13 skiepavimo kursui užbaigti.

Gydytojas arba slaugytoja patars, kiek kartų Prevenar 13 reikia skiepyti anksčiau Prevenar skiepytus **nuo 1 iki 5 metų** vaikus.

Vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų reikia skirti vieną injekciją.

Svarbu laikytis gydytojo, vaistininko ir (arba) slaugytojos nurodymų, kad Jūsų vaikui būtų atliktas visas skiepavimo kursas.

Jeigu pamiršote apsilankyti paskirtu laiku, pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

#### Suaugusieji

Suaugusiesiems reikia suleisti vieną injekciją.

Jeigu anksčiau buvote skiepyti pneumokokine vakcina, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Prevenar 13 vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

#### Ypatingos pacientų grupės

Asmenys, kuriems gali būti didesnis pneumokokinės infekcijos pavojus (pvz., sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga ar ŽIV infekcija), įskaitant anksčiau paskiepytus 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, gali gauti bent vieną Prevenar 13 dozę.

Asmenims, kuriems buvo atliktas kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimas, gali būti skiriamos trys injekcijos; pirmoji skiriama praėjus 3–6 mėnesiams nuo persodinimo ir tarp dozių turi būti ne mažesnė kaip 1 mėnesio pertrauka. Ketvirtąją (sustiprinamąją) dozę rekomenduojama skirti nuo trečiosios injekcijos praėjus 6 mėnesiams.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Prevenar 13, kaip ir visos kitos vakcinos, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

#### **Skiepijant Prevenar 13, kūdikiams ir vaikams (nuo 6 savaičių iki 5 metų) buvo nustatytas išvardytas šalutinis poveikis**

**Dažniausias šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- sumažėjęs apetitas;
- karščiavimas; dirglumas; skausmas, jautrumas prisilietimui, paraudimas, patinimas ar sukietėjimas vakcinacijos vietoje; mieguistumas; neramus miegas;
- 2,5 cm–7,0 cm dydžio paraudimas, sukietėjimas, patinimas vakcinacijos vietoje (po imunizaciją sustiprinančios dozės ir vyresniems vaikams [2–5 metų amžiaus]).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- vėmimas; viduriavimas;
- karščiavimas su aukštesne kaip 39 °C temperatūra; skausmingumas vakcinacijos vietoje trukdantis judėti, 2,5 cm–7,0 cm dydžio paraudimas, sukietėjimas, patinimas vakcinacijos vietoje (po pradinio injekcijų kurso);
- išbėrimas.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 100 vakcinos dozių):

- traukuliai (ar priepuoliai), įskaitant sukeltus didelės temperatūros;
- dilgėlinė (arba į dilgėlinę panašus išbėrimas);
- daugiau kaip 7 cm paraudimas, patinimas ar sukietėjimas vakcinacijos vietoje; verksmas.

**Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vakcinos dozių):

- nepakankamumas arba į šoką panaši būseną (hipotonijos ir susilpnėjusio atsako epizodas);
- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, įskaitant veido ir (arba) lūpų patinimą, pasunkėjusį kvėpavimą.

#### **Toliau išvardytas šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta paskiepijus Prevenar 13 vaikus ir paauglius (nuo 6 iki 17 metų)**

**Dažniausias šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių) yra

- apetito sumažėjimas;
- irzlumas; skausmas, skausmingumas, paraudimas, patinimas arba sukietėjimas vakcinos suleidimo vietoje; mieguistumas, neramus miegas; skausmingumas vakcinos suleidimo vietoje, trukdantis judėti.



**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių) yra

- galvos skausmai;
- vėmimas, viduriavimas;
- išbėrimas, dilgėlinė (arba į dilgėlinę panašus išbėrimas);
- karščiavimas.

Vaikams ir paaugliams, kuriems yra ŽIV infekcija, pjautuvo pavidalo ląstelių liga arba kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas, šalutinis poveikis buvo panašus, tačiau labai dažnai pasireiškė galvos skausmas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, nuovargis, sąnarių ir raumenų skausmas.

**Skiepijant Prevenar 13 kūdikius ir ne vyresnius kaip 5 metų vaikus po vakcinos patekimo į rinką, buvo nustatytas toliau išvardytas papildomas šalutinis poveikis**

- Sunki alerginė reakcija, įskaitant šoką (širdies ir kraujagyslių nepakankamumą); angioedema (lūpų, veido ar gerklės patinimas).
- Dilgėlinė, paraudimas ir dirginimas (dermatitas) bei niežėjimas vakcinacijos vietoje; veido paraudimas.
- Padidėję limfmazgiai ar liaukos (limfadenopatija) greta vakcinacijos vietos, pvz.: pažastyje arba kirkšnyje.
- Išbėrimas, sukiantis niežtinčias raudonas dėmes (daugiaformė raudonė).

Labai neišnešiotiems kūdikiams (gimusiems 28 nėštumo savaitę ar anksčiau) 2–3 dienas po skiepijimo kvėpavimo pauzės gali būti ilgesnės nei įprastai.

**Skiepijant Prevenar 13 suaugusiuosius, buvo nustatytas išvardytas šalutinis poveikis**

**Dažniausias šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- sumažėjęs apetitas; galvos skausmas; viduriavimas; vėmimas (18–49 metų amžiaus žmonėms);
- šaltkrėtis; nuovargis; išbėrimas; skausmas, paraudimas, patinimas, sukietėjimas ar skausmingumas vakcinacijos vietoje, trukdantis judėti (stiprus skausmas ar jautrumas vakcinacijos vietoje 18–39 metų amžiaus asmenims ir sunkus rankų judesių ribotumas 18–39 metų amžiaus žmonėms);
- sąnarių skausmo pasunkėjimas arba naujų skausmų atsiradimas, raumenų skausmo pasunkėjimas arba naujų skausmų atsiradimas;
- karščiavimas (18–29 metų amžiaus žmonėms).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- vėmimas (50 metų amžiaus ir vyresniems žmonėms); karščiavimas (30 metų amžiaus ir vyresniems žmonėms).

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 100 vakcinos dozių):

- pykinimas;
- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, įskaitant veido ir (arba) lūpų patinimą, pasunkėjusį kvėpavimą;
- padidėję limfmazgiai ar liaukos (limfadenopatija) greta vakcinacijos vietos, pvz., pažastyje.

Šalutinis poveikis suaugusiesiems, kurie serga ŽIV infekcija, buvo panašus, tačiau karščiavimas bei vėmimas buvo labai dažnas ir dažnas pykinimas.

Suaugusiesiems, kuriems buvo atliktas kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimas, pasireiškė panašus šalutinis poveikis, tačiau itin dažnas buvo karščiavimas ir vėmimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Prevenar 13**

Šią vakciną laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šios vakcinas vartoti negalima. Vakcina tinkama vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Prevenar 13 sudėtis**

Veikliosios medžiagos yra polisacharido ir CRM<sub>197</sub> konjugatai, kuriuos sudaro:

- 2,2 mikrogramo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ir 23F serotipų polisacharidų;
- 4,4 mikrogramo 6B serotipo polisacharido.

1 dozėje (0,5 ml) yra maždaug 32 µg CRM<sub>197</sub> baltymo nešiklio, adsorbuoto ant aliuminio fosfato (0,125 mg aliuminio).

Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, gintaro rūgštis, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

### **Prevenar 13 išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Ši vakcina yra balta injekcinė suspensija, tiekiamą vienadoziame flakone (0,5 ml). 1, 5, 10, 25 ir 50 flakonų pakuotės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

Registruotojas:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

Gamintojas, atsakingas už serijų išleidimą:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

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

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 201 100

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

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

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**  
Pfizer  
Tél +33 1 58 07 34 40

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

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

**Ísland**  
Icepharma hf  
Simi: + 354 540 8000

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

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

Laikant gali susidaryti baltų nuosėdų ir skaidraus supernatanto. Tai nėra gedimo požymis.

Apžiūrėkite, ar nėra kietų dalelių ir (arba) išvaizdos pokyčių; jei yra, vartoti negalima.

Prieš išleisdami orą iš švirkšto, gerai sukratykite, kad susidarytų vienalytė balta suspensija.

Sušvirkškite visą dozę.

Prevenar 13 skirta vartoti tik į raumenis. Švirkšti į kraujagyslę negalima.

Prevenar 13 negalima maišyti su kitomis vakcinomis tame pačiame švirkšte.

Prevenar 13 galima švirkšti tuo pat metu kaip ir kitas vaikams skirtas vakcinas; tokiu atveju reikia švirkšti į skirtingas vakcinacijos vietas.

Prevenar 13 galima vartoti 50 metų ir vyresniems suaugusiesiems kartu su trivalente ar keturvalente inaktyvinta vakcina nuo gripo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Prevenar 13 injekcinė suspensija daugiadozėje talpyklėje

Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota vakcina (13-valentė, adsorbuota)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš skiriant šią vakciną Jums arba Jūsų vaikui, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką arba slaugytoją.
- Ši vakcina skirta tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jos duoti negalima.
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Prevenar 13 ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Jums arba Jūsų vaikui Prevenar 13
3. Kaip skiriamas Prevenar 13
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Prevenar 13
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Prevenar 13 ir kam jis vartojamas

Prevenar 13 yra pneumokokinė vakcina, skiriama:

- **kūdikams nuo 6 savaičių ir vaikams bei paaugliams iki 17 metų**, kad padėtų apsaugoti vaiką nuo tokių ligų, pavyzdžiui: meningito (smegenų dangalų uždegimo), sepsio ar bakteriemijos (bakterijų kraujyje), plaučių uždegimo (plaučių infekcinės ligos) ir ausų infekcinių ligų;
- **18 metų ir vyresniems suaugusiesiems**, kad padėtų apsisaugoti nuo tokių ligų, pavyzdžiui: plaučių uždegimo (plaučių infekcinės ligos), sepsio ar bakteriemijos (bakterijų yra kraujyje) ir meningito (smegenų dangalų uždegimo), kurias sukelia 13 *Streptococcus pneumoniae* bakterijų tipų.

Prevenar 13 saugo nuo 13 tipų *Streptococcus pneumoniae* bakterijų ir pakeičia Prevenar, kuris saugojo nuo 7 tipų.

Ši vakcina skatina organizmą gaminti savus antikūnus, kurie ir saugo Jus arba Jūsų vaiką nuo šių ligų.

#### 2. Kas žinotina prieš skiriant Jums arba Jūsų vaikui Prevenar 13

**Prevenar 13 skirti negalima:**

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra alergija (padidėjęs jautrumas) veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje), taip pat bet kuriai kitai vakcinai, kurios sudėtyje yra difterijos toksoidų;
- jeigu sergate arba Jūsų vaikas serga sunkia infekcine liga su aukšta (virš 38 °C) temperatūra. Jei taip yra Jums arba Jūsų vaikui, skiepijimas bus atidėtas iki tada, kai pasijusite arba Jūsų vaikas pasijus geriau. Esant lengvai infekcinei ligai (pvz., peršalimui), skiepijimo atidėti nereikėtų. Tačiau pirmą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš skiepijant Prevenar 13, jeigu Jums ar Jūsų vaikui:

- po skiepijimo Prevenar ar Prevenar 13 šiuo metu yra arba anksčiau buvo sveikatos sutrikimų, pvz.: alerginė reakcija arba sutrikęs kvėpavimas;
- yra kraujavimo sutrikimų arba lengvai susidaro kraujosruvos;
- yra imuninės sistemos susilpnėjimas (pvz., dėl ŽIV infekcijos); skiepijimo Prevenar 13 nauda Jums arba Jūsų vaikui gali būti nepakankama;
- buvo atsiradę traukulių, nes prieš Prevenar 13 vartojimą gali tekti vartoti karščiavimą mažinančių vaistų. Jei Jūsų vaikas po skiepijimo taps nereaguojantis į aplinką arba jam prasidės traukuliai (priepuoliai), apie tai turite nedelsdami pasakyti gydytojui. Taip pat žr. 4 skyrių.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja prieš skiepijant, jeigu Jūsų vaikas gimė pernelyg anksti (28 nėštumo savaitę ar anksčiau), nes per pirmas 2–3 paras po skiepijimo intervalai tarp įkvėpimų gali būti ilgesni negu įprasta. Taip pat žr. 4 skyrių.

Prevenar 13, kaip ir kitos vakcinos, gali neapsaugoti visų asmenų, paskiepytų šia vakcina.

Prevenar 13 apsaugos vaikus tik nuo ausų infekcinių ligų, kurias sukelia *Streptococcus pneumoniae* bakterijų tipai, kuriems skirta ši vakcina. Vakcina neapsaugos nuo kitų infekcinių ligų sukėlėjų, galinčių sukelti ausų infekcines ligas.

### **Kiti vaistai arba vakcinos ir Prevenar 13**

Gydytojas gali paprašyti prieš skiepijant Prevenar 13 duoti vaikui paracetamolio arba kitų karščiavimą mažinančių vaistų. Tai padės sumažinti dalį Prevenar 13 šalutinio poveikio.

Jeigu vartojate arba Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojote arba Jūsų vaikas vartojo kitų vaistų, arba neseniai buvote arba Jūsų vaikas buvo paskiepytas kita vakcina, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šią vakciną pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Prevenar 13 gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Visgi, kai kurie iš poveikių, paminėtų 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“, gali laikinai paveikti gebėjimą vairuoti ar naudotis mechanizmais.

### **Prevenar 13 sudėtyje yra natrio**

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip skiriamas Prevenar 13**

Gydytojas ar slaugytoja sušvirkš rekomenduojamą (0,5 ml) vakcinos dozę į Jūsų žasto arba vaiko žasto arba šlaunies raumenį.

### Nuo 6 savaičių iki 6 mėnesių kūdikiai

Paprastai Jūsų vaikui turi būti skiriamas trijų vakcinų injekcijų pradinis kursas, po kurio skiriama imunizaciją sustiprinanti dozė.

- Pirmąją dozę galima skirti kūdikiams nuo šešių savaičių.
- Tarp injekcijų daroma ne trumpesnė kaip vieno mėnesio pertrauka.
- Ketvirtoji (imunizaciją sustiprinanti) dozė švirkščiamą nuo 11 iki 15 mėnesių amžiaus vaikams.
- Jums pasakys, kada Jūsų vaikas turi ateiti kitos injekcijos.

Vadovaudamasis Jūsų šalies oficialiomis rekomendacijomis, sveikatos priežiūros specialistas gali taikyti kitą skiepavimo planą. Dėl papildomos informacijos kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### Neišnešioti kūdikiai

Jūsų vaikas gaus pradinį trijų injekcijų kursą. Pirmoji injekcija gali būti suleista kūdikiui esant mažiausiai šešių savaičių amžiaus, tarp dozių bus mažiausiai vieno mėnesio pertrauka. Jūsų vaikas gaus ketvirtąją (sustiprinančią) injekciją, kai jis bus 11-15 mėnesių amžiaus.

### Vyresni kaip 7 mėnesių neskiepyti kūdikiai, vaikai ir paaugliai

Kūdikiams **nuo 7 iki 11 mėnesių** reikia skirti dvi injekcijas. Tarp injekcijų daroma ne trumpesnė kaip vieno mėnesio pertrauka. Trečioji dozė švirkščiamą antraisiais gyvenimo metais.

Vaikams **nuo 12 iki 23 mėnesių** reikia skirti dvi injekcijas. Tarp injekcijų daroma ne trumpesnė kaip dviejų mėnesių pertrauka.

Vaikams **nuo 2 iki 17 metų** reikia skirti vieną injekciją.

### Anksčiau Prevenar skiepyti kūdikiai, vaikai ir paaugliai

Anksčiau Prevenar skiepytus kūdikius ir vaikus galima skiepyti Prevenar 13 skiepavimo kursui užbaigti.

Gydytojas arba slaugytoja patars, kiek kartų Prevenar 13 reikia skiepyti anksčiau Prevenar skiepytus **nuo 1 iki 5 metų** vaikus.

Vaikams ir paaugliams nuo 6 iki 17 metų reikia skirti vieną injekciją.

Svarbu laikytis gydytojo, vaistininko ir (arba) slaugytojos nurodymų, kad Jūsų vaikui būtų atliktas visas skiepavimo kursas.

Jeigu pamiršote apsilankyti paskirtu laiku, pasitarkite su gydytoju, vaistininku ar slaugytoja.

### Suaugusieji

Suaugusiesiems reikia suleisti vieną injekciją.

Jeigu anksčiau buvote skiepyti pneumokokine vakcina, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Prevenar 13 vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

## Ypatingos pacientų grupės

Asmenys, kuriems gali būti didesnis pneumokokinės infekcijos pavojus (pvz., sergantys pjautuvo pavidalo ląstelių liga ar ŽIV infekcija), įskaitant anksčiau paskiepytus 23-valente pneumokokine polisacharidine vakcina, gali gauti bent vieną Prevenar 13 dozę.

Asmenims, kuriems buvo atliktas kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimas, gali būti skiriamos trys injekcijos; pirmoji skiriama praėjus 3–6 mėnesiams nuo persodinimo ir tarp dozių turi būti ne mažesnė kaip 1 mėnesio pertrauka. Ketvirtąją (sustiprinamąją) dozę rekomenduojama skirti nuo trečiosios injekcijos praėjus 6 mėnesiams.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Prevenar 13, kaip ir visos kitos vakcinos, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Skiepijant Prevenar 13, kūdikiams ir vaikams (nuo 6 savaičių iki 5 metų) buvo nustatytas išvardytas šalutinis poveikis**

**Dažniausias šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- sumažėjęs apetitas;
- karščiavimas; dirglumas; skausmas, jautrumas prisilietimui, paraudimas, patinimas ar sukietėjimas vakcinacijos vietoje; mieguistumas; neramus miegas;
- 2,5 cm–7,0 cm dydžio paraudimas, sukietėjimas, patinimas vakcinacijos vietoje (po imunizaciją sustiprinančios dozės ir vyresniems vaikams [2–5 metų amžiaus]).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- vėmimas; viduriavimas;
- karščiavimas su aukštesne kaip 39 °C temperatūra; skausmingumas vakcinacijos vietoje trukdantis judėti, 2,5 cm–7,0 cm dydžio patinimas, paraudimas, sukietėjimas vakcinacijos vietoje (po pradinio injekcijų kurso);
- išbėrimas.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 100 vakcinos dozių):

- traukuliai (ar priepuoliai), įskaitant sukeltus didelės temperatūros;
- dilgėlinė (arba į dilgėlinę panašus išbėrimas);
- daugiau kaip 7 cm paraudimas, patinimas ar sukietėjimas vakcinacijos vietoje; verksmas.

**Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 1 000 vakcinos dozių):

- nepakankamumas arba į šoką panaši būseną (hipotonijos ir susilpnėjusio atsako epizodas);
- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, įskaitant veido ir (arba) lūpų patinimą, pasunkėjusį kvėpavimą.

**Toliau išvardytas šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta paskiepijus Prevenar 13 vaikus ir paauglius (nuo 6 iki 17 metų)**

**Dažniausias šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių) yra

- apetito sumažėjimas;
- irzlumas; skausmas, skausmingumas, paraudimas, patinimas arba sukietėjimas vakcinos suleidimo vietoje; mieguistumas, neramus miegas; skausmingumas vakcinos suleidimo vietoje,



trukdantis judėti.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių) yra

- galvos skausmai;
- vėmimas, viduriavimas;
- išbėrimas, dilgėlinė (arba į dilgėlinę panašus išbėrimas);
- karščiavimas.

Vaikams ir paaugliams, kuriems yra ŽIV infekcija, pjautuvo pavidalo ląstelių liga arba kuriems atliktas hemopoezinių kamieninių ląstelių persodinimas, šalutinis poveikis buvo panašus, tačiau labai dažnai pasireiškė galvos skausmas, vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, nuovargis, sąnarių ir raumenų skausmas.

**Skiepijant Prevenar 13 kūdikius ir ne vyresnius kaip 5 metų vaikus po vakcinos patekimo į rinką, buvo nustatytas toliau išvardytas papildomas šalutinis poveikis**

- Sunki alerginė reakcija, įskaitant šoką (širdies ir kraujagyslių nepakankamumą); angioedema (lūpų, veido ar gerklės patinimas).
- Dilgėlinė, paraudimas ir dirginimas (dermatitas) bei niežėjimas vakcinacijos vietoje; veido paraudimas.
- Padidėję limfmazgiai ar liaukos (limfadenopatija) greta vakcinacijos vietos, pvz.: pažastyje arba kirkšnyje.
- Išbėrimas, sukiantis niežtinčias raudonas dėmes (daugiaformė raudonė).

Labai neišnešiotiems kūdikiams (gimusiems 28 nėštumo savaitę ar anksčiau) 2–3 dienas po skiepijimo kvėpavimo pauzės gali būti ilgesnės nei įprastai.

**Skiepijant Prevenar 13 suaugusiuosius, buvo nustatytas išvardytas šalutinis poveikis**

**Dažniausias šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- sumažėjęs apetitas; galvos skausmas; viduriavimas; vėmimas (18–49 metų amžiaus žmonėms);
- šaltkrėtis; nuovargis; išbėrimas; skausmas, paraudimas, patinimas, sukietėjimas ar skausmingumas vakcinacijos vietoje, trukdantis judėti (stiprus skausmas ar jautrumas vakcinacijos vietoje 18–39 metų amžiaus asmenims ir sunkus rankų judesių ribotumas 18–39 metų amžiaus žmonėms);
- sąnarių skausmo pasunkėjimas arba naujų skausmų atsiradimas, raumenų skausmo pasunkėjimas arba naujų skausmų atsiradimas;
- karščiavimas (18–29 metų amžiaus žmonėms).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 10 vakcinos dozių):

- vėmimas (50 metų amžiaus ir vyresniems žmonėms); karščiavimas (30 metų amžiaus ir vyresniems žmonėms).

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti paskiepijus ne daugiau kaip 1 iš 100 vakcinos dozių):

- pykinimas;
- alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija, įskaitant veido ir (arba) lūpų patinimą, pasunkėjusį kvėpavimą;
- padidėję limfmazgiai ar liaukos (limfadenopatija) greta vakcinacijos vietos, pvz., pažastyje.

Šalutinis poveikis suaugusiesiems, kurie serga ŽIV infekcija, buvo panašus, tačiau karščiavimas bei vėmimas buvo labai dažnas ir dažnas pykinimas.

Suaugusiesiems, kuriems buvo atliktas kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimas, pasireiškė panašus šalutinis poveikis, tačiau itin dažnas buvo karščiavimas ir vėmimas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Prevenar 13**

Šią vakciną laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „Tinka iki“ ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šios vakcinas vartoti negalima. Vakcina tinkama vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Po pirmojo naudojimo preparatą galima laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 28 paras.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Prevenar 13 sudėtis**

Veikliosios medžiagos yra polisacharido ir CRM<sub>197</sub> konjugatai, kuriuos sudaro:

- 2,2 mikrogramo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ir 23F serotipų polisacharidų;
- 4,4 mikrogramo 6B serotipo polisacharido.

1 dozėje (0,5 ml) yra maždaug 32 µg CRM<sub>197</sub> baltymo nešiklio, adsorbuoto ant aliuminio fosfato (0,125 mg aliuminio).

Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, gintaro rūgštis, polisorbatas 80, 2-fenoksietanolis ir injekcinis vanduo.

### **Prevenar 13 išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Ši vakcina yra balta injekcinė suspensija, tiekiamą daugiadozėje talpyklėje (4 dozės po 0,5 ml). 1, 5, 10, 25 ir 50 flakonų pakuotės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

Registruotojas:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

Gamintojas, atsakingas už serijų išleidimą:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон

България

Тел: +359 2 970 4333

**Česká Republika**

Pfizer PFE, spol. s r.o

Tel: +420 283 004 111

**Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: + 45 44 201 100

**Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.

Télf:+34914909900

**France**

Pfizer

Tél +33 1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf

Simi: + 354 540 8000

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. + 370 52 51 4000

**Magyarország**

Pfizer Kft

Tel: +36 1 488 3700

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.

Tel: + 35621 344610

**Nederland**

Pfizer BV

Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer Norge AS

Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H

Tel: + 43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal

Lda

Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL,

organizačná zložka

Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:**

Laikant gali susidaryti baltų nuosėdų ir skaidraus supernatanto. Tai nėra gedimo požymis.

Apžiūrėkite, ar nėra kietų dalelių ir (arba) išvaizdos pokyčių; jei yra, vartoti negalima.

Prieš vartodami, gerai sukratykite, kad susidarytų vienalytė balta suspensija.

Sušvirkškite visą dozę.

Prevenar 13 skirta vartoti tik į raumenis. Švirkšti į kraujagyslę negalima.

Prevenar 13 negalima maišyti su kitomis vakcinomis tame pačiame švirkšte.

Prevenar 13 galima švirkšti tuo pat metu kaip ir kitas vaikams skirtas vakcinas; tokiu atveju reikia švirkšti į skirtingas vakcinacijos vietas.

Prevenar 13 galima vartoti 50 metų ir vyresniems suaugusiesiems kartu su trivalente ar keturvalente inaktyvinta vakcina nuo gripo.

Po pirmojo naudojimo preparatą galima laikyti šaldytuve ne ilgiau kaip 28 paras.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.