

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prevenar 13 suspensie voor injectie  
Pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

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

<sup>1</sup>Geconjugeerd aan het dragereiwit CRM<sub>197</sub>, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat.

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 32 µg dragereiwit CRM<sub>197</sub> en 0,125 mg aluminium.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.  
Het vaccin is een homogene witte suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 weken tot en met 17 jaar.

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij volwassenen  $\geq 18$  jaar en ouderen.

Zie de rubrieken 4.4 en 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke pneumokokkenserotypen.

Het gebruik van Prevenar 13 dient te worden bepaald op basis van officiële aanbevelingen waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op invasieve ziekten en pneumonie in verschillende leeftijdsgroepen en onderliggende comorbiditeiten als met de variabiliteit van de epidemiologie van serotypen in verschillende geografische gebieden.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De immunisatieschema's voor Prevenar 13 dienen gebaseerd te zijn op officiële aanbevelingen.

### Dosering

#### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

Het wordt aanbevolen dat zuigelingen die een eerste dosis Prevenar 13 krijgen het vaccinatieschema met Prevenar 13 afmaken.

#### Zuigelingen van 6 weken - 6 maanden

##### *Drie-doses primaire serie*

De aanbevolen immunisatieserie bestaat uit vier doses, elk van 0,5 ml. De primaire zuigelingenserie bestaat uit drie doses, de eerste dosis gewoonlijk gegeven op de leeftijd van 2 maanden en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis mag ook al bij zes weken worden gegeven. De vierde (booster) dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden.

##### *Twee-doses primaire serie*

Als Prevenar 13 wordt toegediend als onderdeel van een routinematig immunisatieprogramma voor zuigelingen, kan ook een schema dat bestaat uit 3 doses, elk van 0,5 ml, worden gegeven. De eerste dosis kan worden toegediend vanaf een leeftijd van 2 maanden met een tweede dosis 2 maanden later. De derde (booster) dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden (zie rubriek 5.1).

#### Te vroeg geboren zuigelingen (zwangerschap < 37 weken)

Bij te vroeg geboren zuigelingen bestaat de aanbevolen immunisatieserie uit vier doses, elk van 0,5 ml. De primaire serie voor zuigelingen bestaat uit drie doses, waarbij de eerste dosis wordt gegeven op de leeftijd van 2 maanden en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis mag al bij zes weken worden gegeven. De vierde (booster) dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### Ongevaccineerde zuigelingen en kinderen $\geq$ 7 maanden

##### *Zuigelingen van 7 - 11 maanden*

Twee doses, elk van 0,5 ml, met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een derde dosis wordt aanbevolen in het tweede levensjaar.

##### *Kinderen van 12 - 23 maanden*

Twee doses, elk van 0,5 ml, met een interval van ten minste 2 maanden tussen de doses (zie rubriek 5.1).

##### *Kinderen en adolescenten van 2 - 17 jaar*

Eén enkele dosis van 0,5 ml.

#### Prevenar 13 vaccinatieschema voor zuigelingen en kinderen voorheen gevaccineerd met Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F)

Prevenar 13 bevat dezelfde 7 serotypen als Prevenar en gebruikt hetzelfde dragereiwit CRM<sub>197</sub>.

Zuigelingen en kinderen die de immunisatie zijn begonnen met Prevenar kunnen op elk moment in het schema overstappen op Prevenar 13.

#### *Jonge kinderen (12-59 maanden) die volledig zijn geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent)*

Jonge kinderen die als volledig geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent) worden beschouwd, dienen één dosis van 0,5 ml Prevenar 13 te krijgen om immuunresponsen teweeg te brengen op de 6 overige serotypen. Deze dosis Prevenar 13 dient ten minste 8 weken na de laatste dosis Prevenar (7-valent) te worden toegediend (zie rubriek 5.1).

#### *Kinderen en adolescenten van 5 - 17 jaar*

Kinderen van 5 tot en met 17 jaar mogen één dosis Prevenar 13 toegediend krijgen indien zij eerder zijn gevaccineerd met een of meer doses Prevenar. Deze dosis Prevenar 13 moet worden toegediend ten minste 8 weken na de laatste dosis Prevenar (7-valent) (zie rubriek 5.1).

#### Volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen

Eén enkele dosis.

De noodzaak van revaccinatie met een volgende dosis Prevenar 13 is niet vastgesteld.

Als het gebruik van een 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin zinvol wordt geacht, dient eerst Prevenar 13 gegeven te worden, ongeacht de eerdere pneumokokkenvaccinatiestatus (zie de rubrieken 4.5 en 5.1).

#### Speciale populaties

Personen die onderliggende aandoeningen hebben waardoor ze gevoelig zijn voor invasieve pneumokokkenziekte (zoals sikkelcelziekte of hiv-infectie), waaronder diegenen die eerder zijn gevaccineerd met een of meerdere doses 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin, mogen minimaal één dosis Prevenar 13 toegediend krijgen (zie rubriek 5.1).

Bij personen met een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bestaat de aanbevolen immunisatieserie uit vier doses Prevenar 13 van elk 0,5 ml. De primaire serie bestaat uit drie doses, waarbij de eerste dosis 3 tot 6 maanden na HSCT wordt gegeven en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een vierde (booster) dosis wordt aanbevolen 6 maanden na de derde dosis (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

Het vaccin dient te worden toegediend als intramusculaire injectie. De voorkeursplaatsen zijn het anterolaterale aspect van de dij (musculus vastus lateralis) bij de zuigeling of de deltoïdeusspier van de bovenarm bij kinderen en volwassenen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor het difterietoxoïd.

Zoals dat ook voor andere vaccins geldt, dient de toediening van Prevenar 13 te worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute, ernstige ziekte met koorts lijden. Echter, aanwezigheid van een milde infectie, zoals een verkoudheid, dient geen uitstel van vaccinatie tot gevolg te hebben.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Prevenar 13 mag niet intravasculair worden toegediend.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins dienen passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar te zijn voor het geval zich in zeldzame gevallen een anafylactische reactie voordoet na toediening van het vaccin.

Dit vaccin mag niet worden gegeven als een intramusculaire injectie aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis die een contra-indicatie zou vormen voor een intramusculaire injectie, maar kan subcutaan worden toegediend, indien het potentiële voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's (zie rubriek 5.1).

Prevenar 13 zal alleen beschermen tegen serotypen van *Streptococcus pneumoniae* die zich in het vaccin bevinden, en zal geen bescherming bieden tegen andere micro-organismen die invasieve ziekten, pneumonie of otitis media veroorzaken. Zoals voor elk vaccin geldt, kan het zijn dat Prevenar 13 niet alle personen die het vaccin krijgen beschermt tegen pneumokokkenziekte. Raadpleeg de desbetreffende nationale organisatie voor de meest recente epidemiologische informatie in uw land.

Bij personen met verminderde immunoresponsiviteit, door het gebruik van immunosuppressiva, genetische afwijkingen, hiv (humaan immunodeficiëntievirus-)infectie of andere oorzaken, kan de antilichaamrespons op actieve immunisatie verminderd zijn.

Over een beperkt aantal personen met sikkelcelziekte, hiv-infectie of een hematopoëtische stamceltransplantatie zijn veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1). Over personen uit andere specifieke immuungecompromitteerde groepen (bijvoorbeeld maligniteiten of nefrotisch syndroom) zijn geen veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens voor Prevenar 13 beschikbaar. Vaccinatie dient dan op individuele basis te worden overwogen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in essentie “natriumvrij” is.

#### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

In klinische studies bracht Prevenar 13 een immunorespons teweeg voor alle dertien serotypen in het vaccin. De immunorespons voor serotype 3 was na de booster dosis niet toegenomen boven het niveau na de zuigelingenvaccinatieseries; de klinische relevantie van deze observatie voor de inductie van immunologisch geheugen voor serotype 3 is onbekend (zie rubriek 5.1).

Het aandeel van functionele antilichaamresponders (OPA-titers  $\geq 1:8$ ) op serotypen 1, 3 en 5 was hoog. Echter, de OPA geometrische gemiddelde titers waren lager dan die voor elk van de overgebleven additionele vaccinserotypen; de klinische relevantie van deze waarneming voor de beschermende werkzaamheid is niet bekend (zie rubriek 5.1).

Beperkte gegevens hebben aangetoond dat Prevenar 7-valent (primaire serie van drie doses) een acceptabele immunorespons induceert bij kinderen met sikkelcelziekte met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat wat bij niet-hoog-risicogroepen werd waargenomen (zie rubriek 5.1).

Kinderen onder de 2 jaar dienen de bij de leeftijd passende Prevenar 13-vaccinatieserie te krijgen (zie rubriek 4.2). Het gebruik van pneumokokkenconjugaatvaccin vervangt niet het gebruik van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin bij kinderen  $\geq 2$  jaar met aandoeningen die hen een groter risico opleveren voor invasieve ziekten veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* (zoals sikkelcelziekte, asplenie, hiv-infectie, chronische ziekten, of zij die immuungecompromitteerd zijn). Wanneer aanbevolen dienen kinderen met een leeftijd  $\geq 24$  maanden die risico lopen en al eerder Prevenar 13 (“priming”) hebben gehad het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin te ontvangen. Het interval tussen de toediening van het 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar 13) en het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin dient niet minder dan 8 weken te bedragen. Er zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of toediening van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin aan ongevaccineerde kinderen of kinderen die eerder Prevenar 13 hebben gehad zou kunnen resulteren in hyporesponsiviteit op verdere doses Prevenar 13.

Bij toediening van de primaire immunisatieserie aan zeer premature kinderen (geboren  $\leq 28$  weken zwangerschap) moet rekening worden gehouden met het potentiële risico op apneu en moet de

benodigde controle van de ademhaling gedurende 48-72 uur overwogen worden, vooral bij kinderen met een voorgeschiedenis van onvoldoende rijping van de longen. Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep kinderen, moet vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

Bij vaccinsertypen wordt verwacht dat de bescherming tegen otitis media lager is dan de bescherming tegen invasieve ziekten. Aangezien otitis media wordt veroorzaakt door vele andere organismen dan de pneumokokkensertypen die in het vaccin gerepresenteerd worden, wordt verwacht dat de bescherming tegen alle otitis media laag is (zie rubriek 5.1).

Wanneer Prevenar 13 gelijktijdig wordt toegediend met Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), komt het aantal koortsreacties dat optreedt overeen met het aantal dat wordt waargenomen bij gelijktijdige toediening van Prevenar (7-valent) en Infanrix hexa (zie rubriek 4.8). Een verhoogd aantal meldingen van convulsies (met of zonder koorts) en hypotonisch hyporesponsieve episode (HHE) zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van Prevenar 13 en Infanrix hexa (zie rubriek 4.8).

Antipyretische behandeling dient te worden gestart in overeenstemming met de plaatselijke behandelingsrichtlijnen voor kinderen met epileptische stoornissen of kinderen met een voorgeschiedenis van koortsstuipen en voor alle kinderen die Prevenar 13 tegelijkertijd krijgen toegediend met vaccins die volledige cellen van pertussis bevatten.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

Prevenar 13 kan gelijktijdig worden toegediend met elk van de volgende vaccinantigenen, hetzij als monovalent of als combinatievaccins: difterie, tetanus, acellulaire pertussis of pertussis met volledige cellen, *Haemophilus influenzae* type b, geïnactiveerde poliomyelitis, hepatitis B (zie rubriek 4.4 voor advies over Infanrix hexa), meningokokken serogroep C, mazelen, de bof, rubella, varicella en het vaccin tegen rotavirus.

Prevenar 13 kan ook gelijktijdig worden toegediend tussen 12-23 maanden met het tetanustoxoïd-meningokokkenpolysaccharideconjugaatvaccin serogroepen A, C, W en Y aan kinderen die voldoende geprimeerd zijn met Prevenar 13 (volgens lokale aanbevelingen).

Gegevens uit een klinische postmarketingstudie die de impact van het profylactisch gebruik van antipyretica evalueerde (ibuprofen en paracetamol) op de immuunrespons van Prevenar 13 suggereren dat toediening van paracetamol, gelijktijdig of op dezelfde dag als de vaccinatie, de immuunrespons van Prevenar 13 na de zuigelingenseries kan reduceren. Responsen op de booster dosis toegediend bij 12 maanden waren onveranderd. De klinische significantie van deze observatie is niet bekend.

##### Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar

Momenteel zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik met andere vaccins.

##### Volwassenen van 18 tot en met 49 jaar.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik met andere vaccins.

##### Volwassenen van 50 jaar en ouder

Prevenar 13 kan gelijktijdig met het trivalente geïnactiveerde seizoenvaccin tegen influenza (TIV) worden toegediend.

In twee onderzoeken bij volwassenen van 50-59 jaar en 65 jaar en ouder werd aangetoond dat Prevenar 13 gelijktijdig met het trivalente geïnactiveerde influenzavaccin (TIV) kan worden toegediend. De respons op alle drie TIV-antigenen was vergelijkbaar wanneer TIV alleen of gelijktijdig met Prevenar 13 werd gegeven.

Als Prevenar 13 gelijktijdig met TIV werd toegediend, was de immuunrespons op Prevenar 13 lager in vergelijking met de toediening van Prevenar 13 alleen. Er was echter geen langetermijnpact op de circulerende antilichamniveaus.

In een derde onderzoek bij volwassenen in de leeftijd van 50-93 jaar werd aangetoond dat Prevenar 13 gelijktijdig met het quadrivalente geïnactiveerde seizoenvaccin tegen influenza (QIV) kan worden toegediend. De immuunresponsen op alle vier QIV-stammen waren niet inferieur als Prevenar 13 gelijktijdig met QIV werd toegediend in vergelijking met de toediening van QIV alleen.

De immuunresponsen op Prevenar 13 waren niet inferieur als Prevenar 13 gelijktijdig met QIV werd toegediend in vergelijking met de toediening van Prevenar 13 alleen. Zoals bij gelijktijdige toediening met trivalente vaccins, waren de immuunresponsen op sommige pneumokokkenserotypen lager als beide vaccins gelijktijdig werden toegediend.

Gelijktijdig gebruik met andere vaccins is niet onderzocht.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten altijd op verschillende vaccinatieplaatsen worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van Prevenar 13 en 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin is niet onderzocht. Als in klinisch onderzoek Prevenar 13 1 jaar na 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin werd toegediend, waren de immuunresponsen voor alle serotypen lager dan als Prevenar 13 werd toegediend aan proefpersonen die niet eerder waren geïmmuniseerd met het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin bij zwangere vrouwen. Daarom dient het gebruik van Prevenar 13 vermeden te worden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin wordt uitgescheiden in de moedermelk.

##### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Prevenar 13 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4.8 “Bijwerkingen” kunnen echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Analyse van postmarketingmeldingen suggereren een potentieel verhoogd risico op convulsies, met of zonder koorts, en HHE bij vergelijking van groepen die Prevenar 13 met Infanrix hexa gebruiken ten opzichte van groepen die alleen Prevenar 13 gebruiken.

De bijwerkingen die gerapporteerd werden in klinische studies of uit postmarketingervaring worden voor alle leeftijdsgroepen weergegeven per systeem/orgaanklasse, naar afnemende frequentie en ernst. De frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

De veiligheid van het vaccin werd beoordeeld in verschillende gecontroleerde klinische studies waarbij 14.267 doses werden gegeven aan 4.429 gezonde zuigelingen van 6 weken bij de eerste vaccinatie en 11-16 maanden bij de boosterdosering. Bij alle zuigelingenstudies werd Prevenar 13 gelijktijdig toegediend met routinematig toegediende kindervaccins (zie rubriek 4.5).

De veiligheid werd ook beoordeeld bij 354 voorheen ongevaccineerde kinderen (met een leeftijd van 7 maanden tot en met 5 jaar).

De meest gemelde bijwerkingen bij kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar waren reacties op de plaats van vaccinatie, koorts, prikkelbaarheid, verminderde eetlust en meer en/of minder slapen.

In een klinische studie bij zuigelingen die werden gevaccineerd op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden waren er meer meldingen van koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  bij de kinderen die Prevenar (7-valent) gelijktijdig kregen toegediend met Infanrix hexa (28,3% tot 42,3%) dan bij kinderen die alleen Infanrix hexa kregen (15,6% tot 23,1%). Na een boosterdosering op de leeftijd van 12 tot en met 15 maanden werd koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  gemeld bij 50% van de kinderen die Prevenar (7-valent) en Infanrix hexa gelijktijdig kregen toegediend, in vergelijking met 33,6% van de kinderen die alleen Infanrix hexa kregen toegediend. Deze koortsreacties waren meestal matig ernstig (lager dan of gelijk aan  $39^{\circ}\text{C}$ ) en van voorbijgaande aard.

Een verhoging van reacties op de plaats van vaccinatie werd gemeld bij kinderen ouder dan 12 maanden vergeleken met de percentages waargenomen bij zuigelingen gedurende de primaire series met Prevenar 13.

#### *Bijwerkingen uit klinische studies*

In klinische studies was het veiligheidsprofiel van Prevenar 13 vergelijkbaar met dat van Prevenar. De volgende frequenties zijn gebaseerd op bijwerkingen die zijn beoordeeld in klinische studies met Prevenar 13:

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: Overgevoeligheidsreacties inclusief gezichtsoedeem, dyspneu, bronchospasme

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: Insulten (inclusief febrile insulten)

Zelden: Hypotoon-hyporesponsieve episode

#### Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust

Vaak: Braken, diarree

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Uitslag

Soms: Urticaria of urticaria-achtige uitslag

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Pyrexie, prikkelbaarheid, erytheem op de plaats van vaccinatie, induratie/zwelling of pijn/gevoeligheid, slaperigheid, slecht slapen  
Erytheem op de plaats van vaccinatie of induratie/zwelling 2,5 cm–7,0 cm (na de boosterdosering en bij oudere kinderen [leeftijd 2 tot en met 5 jaar])

Vaak: Pyrexie  $> 39^{\circ}\text{C}$ , bewegingsbeperking op de plaats van vaccinatie (door pijn),

erytheem op de plaats van vaccinatie of induratie/zwelling 2,5 cm – 7,0 cm (na de zuigelingenserie)

Soms: Erytheem op de plaats van vaccinatie, induratie/zwelling >7,0 cm, huilen

#### *Bijwerkingen van Prevenar 13 tijdens postmarketingervaring*

Hoewel de volgende geneesmiddelbijwerkingen niet werden waargenomen tijdens klinische studies met Prevenar 13 bij zuigelingen en kinderen, worden de volgende beschouwd als bijwerkingen van Prevenar 13 omdat deze werden gemeld tijdens postmarketingervaring. Omdat deze reacties zijn gebaseerd op spontane meldingen, konden de frequenties niet worden bepaald en worden deze daarom als niet bekend beschouwd.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Lymfadenopathie (gelokaliseerd in het gebied rond de vaccinatieplaats)

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock, angio-oedeem

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Erythema multiforme

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Urticaria op de vaccinatieplaats, dermatitis op de vaccinatieplaats, pruritus op de vaccinatieplaats, blozen

#### Aanvullende informatie in speciale populaties

Apneu bij zeer premature kinderen ( $\leq 28$  weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

#### Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar

De veiligheid werd geëvalueerd bij 592 kinderen (294 kinderen van 5 tot en met 10 jaar die eerder waren geïmmuniseerd met ten minste één dosis Prevenar, en bij 298 kinderen van 10 tot en met 17 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen).

De meest voorkomende bijwerkingen bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar waren:

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Hoofdpijn

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust

Vaak: Braken, diarree

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Huiduitslag, urticaria of urticaria-achtige huiduitslag

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Prikkelbaarheid, erytheem op de vaccinatieplaats, induratie/zwelling of pijn/gevoeligheid, slaperigheid, slecht slapen, gevoeligheid op de vaccinatieplaats (inclusief bewegingsbeperking)

Vaak: Koorts

Andere bijwerkingen die eerder zijn waargenomen bij zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar kunnen ook op deze leeftijdsgroep van toepassing zijn, maar zijn niet in dit onderzoek waargenomen, mogelijk door de kleine steekproefgrootte.

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

Kinderen en adolescenten met sikkelcelziekte, hiv-infectie of een hematopoëtische

stamceltransplantatie hebben vergelijkbare frequenties van bijwerkingen, behalve dat hoofdpijn, braken, diarree, pyrexie, vermoeidheid, artralgie en myalgie zeer vaak voorkwamen.

#### Volwassenen $\geq$ 18 jaar en ouderen

De veiligheid werd beoordeeld in 7 klinische onderzoeken met 91.593 volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 101 jaar. Prevenar 13 werd toegediend aan 48.806 volwassenen; 2.616 (5,4%) in de leeftijd van 50 tot en met 64 jaar en 45.291 (92,8%) van 65 jaar en ouder. Aan een van de 7 onderzoeken nam een groep volwassenen deel ( $n=899$ ) met een leeftijd die varieerde van 18 tot en met 49 jaar die Prevenar 13 kregen en die niet eerder waren gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. Van de volwassenen die Prevenar 13 kregen, waren er 1.916 eerder gevaccineerd met het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin ten minste 3 jaar voor de onderzoeksvaccinatie; 46.890 hadden niet eerder het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin gekregen.

Een trend naar een lagere frequentie van bijwerkingen werd geassocieerd met hogere leeftijd; volwassenen  $> 65$  jaar oud (ongeacht eerdere pneumokokkenvaccinatiestatus) meldden minder bijwerkingen dan jongere volwassenen, waarbij de bijwerkingen in het algemeen het vaakst voorkwamen bij de jongste volwassenen, namelijk die van 18 tot en met 29 jaar oud.

In het algemeen waren de frequentiecategorieën in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar, met uitzondering van braken, wat zeer vaak voorkwam ( $\geq 1/10$ ) bij volwassenen van 18 tot en met 49 jaar oud en vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) in alle andere leeftijdsgroepen, en pyrexie kwam zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 29 jaar oud en vaak in alle andere leeftijdsgroepen. Ernstige pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats en ernstige beperking van de armbeweging kwam zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 39 jaar oud en kwam vaak voor in alle andere leeftijdsgroepen.

#### *Bijwerkingen uit klinische studies*

In 6 studies werden de lokale en systemische reacties na elke vaccinatie 14 dagen lang bijgehouden; in de resterende studie gebeurde dit gedurende 7 dagen. De volgende frequenties zijn gebaseerd op bijwerkingen beoordeeld in klinische studies van Prevenar 13 bij volwassenen:

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust.

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Hoofdpijn.

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Diarree, braken (bij volwassenen van 18 tot en met 49 jaar).

Vaak: Braken (bij volwassenen van 50 jaar en ouder).

Soms: Misselijkheid.

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: Overgevoeligheidsreacties, waaronder oedeem in het gezicht, dyspnoe, bronchospasmen.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: Huiduitslag.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Koude rillingen, vermoeidheid, roodheid op de vaccinatieplaats, induratie of zwelling op de vaccinatieplaats; pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats (ernstige pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats komt zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 39 jaar), beperking van de armbeweging (ernstige beperking van de armbeweging komt zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 39 jaar).

Vaak: Koorts (komt zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 29 jaar).

Soms: Lymfadenopathie in het gebied van de vaccinatieplaats.

Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen:

Zeer vaak: Spier- en gewrichtspijn.

In het algemeen werden geen significante verschillen in de frequentie van bijwerkingen waargenomen bij toediening van Prevenar 13 aan volwassenen die eerder geïmmuniseerd waren met het pneumokokkenpolysaccharidevaccin.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Volwassenen met hiv-infectie hebben vergelijkbare frequenties van bijwerkingen, behalve dat pyrexie en braken zeer vaak voorkwamen en misselijkheid vaak.

Volwassenen met een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben vergelijkbare frequenties van bijwerkingen, behalve dat pyrexie en braken zeer vaak voorkwamen.

Als Prevenar 13 gelijktijdig met trivalent, geïnactiveerd influenzavaccin (TIV) werd toegediend, werden hogere frequenties van een aantal bijgehouden systemische reacties waargenomen dan bij toediening van TIV alleen (hoofdpijn, koude rillingen, huiduitslag, verminderde eetlust, gewrichtspijn en spierpijn) of Prevenar 13 alleen (hoofdpijn, vermoeidheid, koude rillingen, verminderde eetlust en gewrichtspijn).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## 4.9 Overdosering

Overdosering met Prevenar 13 is niet waarschijnlijk wegens de presentatie in een voorgevulde spuit. Echter bij zuigelingen en kinderen zijn er meldingen geweest van overdosering met Prevenar 13 gedefinieerd als gevallen van opvolgende doses die dichter op elkaar zijn toegediend dan is aanbevolen. Bijwerkingen die gemeld zijn bij overdosering zijn in het algemeen vergelijkbaar met de bijwerkingen die gemeld worden bij doses in het aanbevolen schema van Prevenar 13 voor kinderen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, pneumokokkenvaccins, ATC-code: J07AL02.

Prevenar 13 bevat de 7 pneumokokken capsulaire polysacchariden die ook in Prevenar zitten (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus 6 additionele polysacchariden (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), alle geconjugeerd aan CRM<sub>197</sub> dragereiwit.

Ziektelast

*Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar oud*

Gebaseerd op serotype surveillance in Europa uitgevoerd vóór de introductie van Prevenar, wordt geschat dat Prevenar 13 een dekking heeft van 73-100% (afhankelijk van het land) van serotypen die invasieve pneumokokkenziekten (IPD) veroorzaken bij kinderen jonger dan 5 jaar. In deze leeftijdsgroep dragen serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F en 19A voor 15,6% tot 59,7% bij aan invasieve ziekte, afhankelijk van het land, de bestudeerde tijdsperiode en het gebruik van Prevenar.

Acute otitis media (AOM) is een algemene kinderziekte met verschillende etiologieën. Bacteriën kunnen verantwoordelijk zijn voor 60-70% van de klinische episoden van AOM. *S. pneumoniae* is wereldwijd één van de meest voorkomende oorzaken van bacteriële AOM.

Geschat wordt dat Prevenar 13 een dekking geeft van 90% van de serotypen die antimicrobieel resistente IPD veroorzaken.

#### *Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar*

Bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar is de incidentie van pneumokokkenziekte laag, maar er is een grotere kans op morbiditeit en mortaliteit bij personen met onderliggende comorbiditeiten.

#### *Volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen*

Pneumonie is de meest voorkomende klinische verschijningsvorm van pneumokokkenziekte bij volwassenen.

De gemelde incidentie van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP) en IPD in Europa verschilt per land, neemt vanaf het vijftigste levensjaar toe met de jaren en is het hoogst bij mensen ≥ 65 jaar. *S. pneumoniae* is de meest voorkomende oorzaak van CAP, en is in ontwikkelde landen verantwoordelijk voor naar schatting circa 30% van alle gevallen van CAP bij volwassenen waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk is.

Bacteriële pneumonie (ongeveer 80% van de IPD-gevallen bij volwassenen), bacteriële meningitis zonder een focus en meningitis zijn de meest voorkomende manifestaties van IPD bij volwassenen. Uit surveillance gegevens blijkt dat na de introductie van Prevenar maar voor de introductie van Prevenar 13 in jeugd vaccinatieprogramma's de pneumokokkenserotypen in Prevenar 13 verantwoordelijk kunnen zijn voor ten minste 50-76% (afhankelijk van het land) van de IPD-gevallen bij volwassenen.

Het risico op CAP en IPD bij volwassenen is ook hoger bij onderliggende chronische medische aandoeningen, met name anatomische of functionele asplenie, diabetes mellitus, astma, chronische cardiovasculaire, pulmonale, nier- of leveraandoening, en is het hoogst bij diegenen bij wie sprake is van immuunsuppressie zoals bij personen met een maligne hematologische aandoening of hiv-infectie.

#### Prevenar 13 klinische immunogeniciteitsstudies bij zuigelingen, kinderen en adolescenten

De beschermende werkzaamheid van Prevenar 13 tegen IPD is niet bestudeerd. Zoals aanbevolen door de World Health Organization (WHO) is de beoordeling van de mogelijke werkzaamheid tegen IPD bij zuigelingen en jonge kinderen gebaseerd op een vergelijking van immuunresponsen op de zeven gemeenschappelijke serotypen, aanwezig in zowel Prevenar 13 als Prevenar, waarvoor beschermende werkzaamheid is bewezen (voor werkzaamheid van Prevenar (7-valent) bij zuigelingen en kinderen, zie hieronder). Immuunresponsen op de overige 6 serotypen werden ook gemeten.

#### Immuunresponsen na een drie-doses primaire zuigelingenserie

Klinische studies zijn uitgevoerd in een aantal Europese landen en in de Verenigde Staten waarbij gebruik is gemaakt van meerdere vaccinatieschema's, waaronder twee gerandomiseerde non-inferioriteitsstudies (Duitsland, waar een 2, 3, 4 maanden primaire serie werd gebruikt [006] en de Verenigde Staten waar een 2, 4, 6 maanden primaire serie werd gebruikt [004]). In deze twee studies werden pneumokokken-immuunresponsen vergeleken met behulp van een aantal non-inferioriteitscriteria, waaronder het percentage proefpersonen met serum anti-polysaccharide serotype-specifiek IgG ≥ 0,35 µg/ml één maand na de primaire serie en de vergelijking van IgG geometrisch gemiddelde concentraties (ELISA GMC's); eveneens werden functionele antilichaamtiteren (OPA) tussen proefpersonen die Prevenar 13 en Prevenar kregen vergeleken. Voor de zes overige serotypen

werden deze waarden vergeleken met de laagste respons onder alle zeven gemeenschappelijke serotypen bij degenen die Prevenar kregen.

De non-inferioriteit immuneresponsvergelijkingen voor studie 006, gebaseerd op het deel van de zuigelingen dat anti-polysaccharide IgG-concentraties  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  bereikte, zijn weergegeven in Tabel 1. De resultaten voor studie 004 waren vergelijkbaar. Prevenar 13 non-inferioriteit (ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in percentage van responders bij 0,35  $\mu\text{g/ml}$  tussen de groepen was  $> -10\%$ ) werd aangetoond voor alle 7 gemeenschappelijke serotypen behalve voor serotype 6B in studie 006 en serotypen 6B en 9V in studie 004 welke het met een kleine marge niet haalden. Alle zeven gemeenschappelijke serotypen bereikten de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitscriteria voor IgG ELISA GMC's. Prevenar 13 wekte vergelijkbare, hoewel gering lagere, antilichaamniveaus op met Prevenar voor de 7 gemeenschappelijke serotypen. De klinische significantie van deze verschillen is niet bekend.

Non-inferioriteit werd bereikt voor de 6 additionele serotypen gebaseerd op het deel van de zuigelingen dat antilichaamconcentraties van  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  bereikte en vergelijking van IgG ELISA GMC's in studie 006 en werd bereikt voor 5 van de 6 serotypen, met uitzondering van serotype 3 in studie 004. Voor serotype 3 waren de percentages kinderen met serum IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  die Prevenar 13 hadden gekregen 98,2% (studie 006) en 63,5% (studie 004).

<b>Tabel 1: Vergelijking van het deel van de proefpersonen dat een pneumokokkenanti-polysaccharide IgG antilichaamconcentratie bereikten van <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> na dosis 3 van de zuigelingen series – studie 006</b>			
<b>Serotypen</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-valent Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Vershil (95% CI)</b>
<b>7-valent Prevenar serotypen</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>Additionele serotypen in Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5 – 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0 – 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8 – 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3 – 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4 – 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3 – 16,8)

\* Het serotype in Prevenar met het laagste responspercentage was 6B in studie 006 (87,1%)

Prevenar 13 wekte functionele antilichamen tegen alle 13 vaccinsertypen in studies 004 en 006 op. Voor de 7 gemeenschappelijke serotypen waren er geen verschillen tussen de groepen in het deel van de proefpersonen met OPA-titers  $\geq 1:8$ . Voor elk van de zeven gemeenschappelijke serotypen bereikten  $> 96\%$  en  $> 90\%$  van de kinderen die Prevenar 13 kregen een OPA-titer  $\geq 1:8$  één maand na de primaire serie in respectievelijk studie 006 en 004.

Voor elk van de 6 additionele serotypen wekte Prevenar 13 OPA-titers  $\geq 1:8$  bij 91,4% tot 100% van de gevaccineerden op, één maand na de primaire serie in studies 004/006. De functionele antilichaam (OPA) geometrische gemiddelde titers voor serotypen 1, 3 en 5 waren lager dan de titers voor elk van de andere additionele serotypen; de klinische relevantie van deze waarneming op beschermende werkzaamheid is onbekend.

### Immuunresponsen op een twee-doses primaire serie bij zuigelingen

De immunogeniciteit na twee doses bij zuigelingen is gedocumenteerd in vier studies. Het deel van de zuigelingen dat een pneumokokken anti-capsulaire polysaccharide IgG-concentratie  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  bereikte één maand na de tweede dosis varieerde van 79,6% tot 98,5% voor 11 van de 13 vaccinserotypen. Een kleiner deel van de zuigelingen bereikte deze drempel voor de antilichaamconcentratie voor serotype 6B (27,9% tot 57,3%) en 23F (55,8% tot 68,1%) voor alle studies met een schema met vaccinaties op 2 en 4 maanden, vergeleken met 58,4% voor serotype 6B en 68,6% voor 23F voor een studie met een schema met vaccinaties op 3 en 5 maanden. Na de booster dosis hadden alle vaccinserotypen, inclusief 6B en 23F, immuunresponsen consistent met een adequate “priming” in een twee-doses primaire serie. In een studie in het Verenigd Koninkrijk waren de functionele antilichaamresponsen (OPA) vergelijkbaar voor alle serotypen inclusief 6B en 23F in de Prevenar- en Prevenar 13-armen na de primaire serie bij 2 en 4 maanden en na de booster dosis bij een leeftijd van 12 maanden. Voor de kinderen die Prevenar 13 kregen, was het percentage responders met een OPA-titer  $\geq 1:8$  ten minste 87% na de zuigelingenserie en ten minste 93% na de booster dosis. De OPA geometrische gemiddelde titers voor serotypen 1, 3 en 5 waren lager dan de titers voor elk van de andere additionele serotypen; de klinische relevantie van deze waarneming is onbekend.

### Boosterresponsen na primaire series van twee doses en drie doses bij zuigelingen

Na de booster dosis stegen de antilichaamconcentraties ten opzichte van het pre-boosterniveau voor alle 13 serotypen. Post-booster antilichaamconcentraties waren hoger voor 12 serotypen dan de concentraties die werden behaald na de primaire zuigelingenserie. Deze waarnemingen zijn in overeenstemming met adequate priming (de inductie van immunologisch geheugen). De immuunrespons voor serotype 3 volgend op de booster dosis was niet hoger geworden dan de niveaus gezien na de zuigelingenvaccinatieserie; de klinische relevantie van deze observatie aangaande de inductie van serotype 3 immuun geheugen is onbekend.

Antilichaamresponsen op booster doses na de twee-doses of drie-doses primaire zuigelingenserie waren vergelijkbaar voor alle 13 vaccinserotypen.

Voor kinderen in de leeftijd van 7 maanden tot en met 5 jaar resulteerden catch-up immunisatieschema's, passend bij de leeftijd (zoals beschreven in rubriek 4.2) in niveaus van anti-capsulaire polysaccharide IgG-antilichaamresponsen op elk van de 13 serotypen die ten minste vergelijkbaar waren met die van een drie-doses primaire serie bij zuigelingen.

Antilichaampersistentie en immunologisch geheugen zijn geëvalueerd in een onderzoek bij gezonde kinderen die een enkele dosis Prevenar 13 kregen. Dit gebeurde ten minste 2 jaar nadat ze eerder waren geïmmuniseerd met ofwel 4 doses Prevenar, een zuigelingenserie van 3 doses Prevenar gevolgd door Prevenar 13 op de leeftijd van 12 maanden, of met 4 doses Prevenar 13.

De enkele dosis Prevenar 13 induceerde bij kinderen van ongeveer 3,4 jaar oud (ongeacht voorgeschiedenis van vaccinatie met Prevenar of Prevenar 13) een sterke antilichaamrespons voor zowel de 7 gemeenschappelijke serotypen als de 6 overige serotypen in Prevenar 13.

Sinds de introductie van 7-valent Prevenar in 2000 hebben gegevens van pneumokokkenziekten surveillance niet aangetoond dat de immuniteit opgewekt door Prevenar tijdens de kindertijd over de tijd is afgenomen.

### Te vroeg geboren zuigelingen

De veiligheid en immunogeniciteit van Prevenar 13 gegeven na 2, 3, 4 en 12 maanden werd beoordeeld bij ongeveer 100 premature zuigelingen (gemiddelde Estimated Gestational Age [EGA] 31 weken; bereik 26 tot 36 weken) en vergeleken met ongeveer 100 zuigelingen die voldragen werden geboren (gemiddelde EGA 39 weken; bereik 37 tot 42 weken).

De immuunresponsen bij te vroeg geboren en voldragen zuigelingen werden vergeleken met gebruikmaking van het percentage proefpersonen dat een pneumokokkenpolysaccharide IgG-bindende antilichaamconcentratie  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  bereikte, 1 maand na de zuigelingenserie. Deze benadering werd gebruikt voor immunogeniciteitsvergelijkingen van Prevenar 13 met Prevenar op basis van WHO-richtlijnen.

Meer dan 85% bereikte een pneumokokkenpolysaccharide IgG-bindende antilichaamconcentratie  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  1 maand na de vaccinatieserie bij zuigelingen, behalve voor serotypen 5 (71,7%), 6A (82,7%) en 6B (72,7%) in de te vroeg geboren groep. Voor deze 3 serotypen was het percentage responders onder de te vroeg geboren zuigelingen significant lager dan onder de voldragen zuigelingen. Ongeveer een maand na de dosis voor peuters was het percentage proefpersonen in elke groep dat dezelfde antilichaamconcentratiedrempel bereikte  $>97\%$ , behalve voor serotype 3 (71% bij de te vroeg geboren zuigelingen en 79% bij de voldragen zuigelingen). Het is onbekend of het immunologisch geheugen voor alle serotypen geïnduceerd wordt bij te vroeg geboren zuigelingen. In het algemeen waren de serotypespecifieke IgG GMC's lager voor te vroeg geboren dan voor voldragen zuigelingen.

Na de vaccinatieserie bij zuigelingen waren de OPA GMT's hetzelfde bij te vroeg geboren zuigelingen als bij voldragen zuigelingen, behalve voor serotype 5, welke lager was bij te vroeg geboren zuigelingen. De OPA GMT's na de peuterdosis gerelateerd aan die na de zuigelingenserie waren vergelijkbaar of lager voor 4 serotypen (4, 14, 18C en 19F) en waren statistisch significant hoger voor 6 van de 13 serotypen (1, 3, 5, 7F, 9V en 19A) bij te vroeg geboren zuigelingen in vergelijking met 10 van de 13 serotypen (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A en 23F) bij voldragen zuigelingen.

#### Kinderen (12-59 maanden) die volledig zijn geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent)

Na toediening van een enkele dosis Prevenar 13 aan kinderen (12-59 maanden) die werden beschouwd als volledig geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent) (primaire serie van 2 of 3 doses plus booster) was het aandeel dat serum-IgG-spiegels  $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$  en OPA-titers  $\geq 1:8$  bereikte ten minste 90%. Echter, 3 (serotype 1, 5 en 6A) van de 6 overige serotypen vertoonden een lagere IgG GMC en OPA GMT in vergelijking met kinderen die ten minste één eerdere vaccinatie met Prevenar 13 hadden gekregen. De klinische relevantie van de lagere GMC's en GMT's is op dit moment niet bekend.

#### Ongevaccineerde kinderen (12-23 maanden)

Studies met Prevenar (7-valent) bij ongevaccineerde kinderen (12 - 23 maanden) toonden aan dat 2 doses nodig waren om serum-IgG-concentraties voor 6B en 23F te bereiken die vergelijkbaar waren met die geïnduceerd via een zuigelingenserie van 3 doses.

#### Kinderen en adolescenten van 5 tot en met 17 jaar

In een open-labelonderzoek bij 592 gezonde kinderen en adolescenten inclusief diegenen met astma (17,4%) die mogelijk meer vatbaar zijn voor pneumokokkeninfectie, wekte Prevenar 13 een immuunrespons op voor alle 13 serotypen. Een eenmalige dosis Prevenar 13 was toegediend aan kinderen van 5 tot en met 10 jaar die eerder waren gevaccineerd met ten minste 1 dosis Prevenar, en aan kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin toegediend hadden gekregen.

Bij zowel de kinderen van 5 tot en met 10 jaar als de kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar was de immuunrespons op Prevenar 13 niet inferieur aan Prevenar voor de 7 gemeenschappelijke serotypen en voor Prevenar 13 voor de 6 additionele serotypen, in vergelijking met de immuunrespons na de vierde dosis bij zuigelingen gevaccineerd op een leeftijd van 2, 4, 6 en 12-15 maanden, zoals gemeten met serum IgG.

Bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar waren de OPA GMT's 1 maand na vaccinatie niet inferieur aan de OPA GMT's in de leeftijdsgroep van 5 tot en met 10 jaar voor 12 van de 13 serotypen (uitgezonderd serotype 3).

## Immuunrespons na subcutane toediening

Subcutane toediening van Prevenar 13 is geëvalueerd in een niet-vergelijkende studie bij 185 gezonde Japanse zuigelingen en kinderen die vier doses toegediend kregen toen zij 2, 4, 6 en 12-15 maanden oud waren. De studie toonde aan dat veiligheid en immunogeniciteit over het algemeen vergelijkbaar waren met waarnemingen uit studies bij intramusculaire toediening.

## Effectiviteit van Prevenar 13

### Invasieve pneumokokkenziekte

Data gepubliceerd door Public Health England liet zien dat vier jaar na de introductie van Prevenar als een primaire zuigelingserie van twee doses met booster dosis in het tweede levensjaar en met een opname van het vaccin van 94% er in Engeland en Wales een afname van 98% was (95% BI 95; 99) van door de 7 vaccinserotypen veroorzaakte ziekte. Vier jaar na de overstap naar Prevenar 13 varieerde de verdere daling van de incidentie van IPD als gevolg van de 7 serotypen in Prevenar vervolgens van 76% bij kinderen jonger dan 2 jaar tot 91% bij kinderen in de leeftijd van 5-14 jaar. Tabel 2 toont de serotype-specifieke dalingen voor elk van de 5 additionele serotypen in Prevenar 13 (er werden geen gevallen van IPD van het serotype 5 waargenomen) per leeftijdsgroep. Deze dalingen varieerden van 68% (serotype 3) tot 100% (serotype 6A) bij kinderen jonger dan 5 jaar. In oudere leeftijdsgroepen die niet met Prevenar 13 waren gevaccineerd, werden eveneens significante dalingen in de incidentie waargenomen (indirect effect).

<b>Tabel 2: Aantal serotype-specifieke gevallen en dalingen van de incidentie van IPD in 2013/2014 vergeleken met 2008/2009-2009/2010 (2008/2010), per leeftijdsgroep, in Engeland en Wales</b>									
	< 5 jaar			5 t/m 64 jaar			≥ 65 jaar		
	2008-2010 <sup>§</sup>	2013/2014 <sup>§</sup>	% Daling incidentie (95% CI*)	2008-2010 <sup>§</sup>	2013/2014 <sup>§</sup>	% Daling incidentie (95% CI*)	2008-2010 <sup>§</sup>	2013/2014 <sup>§</sup>	% Daling incidentie (95% CI*)
<b>Additionele serotypen die worden gedekt door 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> Gecorrigeerd voor het aantal geserotypeerde monsters, ontbrekende leeftijd, noemer vergeleken met 2009/2010 en voor de trend in de totale invasieve pneumokokkenziekte tot 2009/2010 (waarna geen trend correctie werd toegepast). <sup>*</sup> 95%-BI bepaald op basis van een poissonverdeling met overdispersieparameter 2,1, gemodelleerd op data van alle IPD-gegevens van 2000-2006 voorafgaand aan de introductie van Prevenar. <sup>**</sup> p < 0,005 voor de dekking van 6A waarbij p = 0,002									

### *Otitis media (OM)*

In een gepubliceerd onderzoek uitgevoerd in Israël, waarin gebruik werd gemaakt van een primaire serie van 2 doses plus booster-dosis in het tweede levensjaar, werd het effect van Prevenar 13 op OM gedocumenteerd in een populatie-gebaseerd, actief surveillancesysteem, waar Israëlische kinderen jonger dan 2 jaar met OM een kweek van vocht uit het middenoor werd afgenomen via tympanocentese.

Na de introductie van Prevenar en vervolgens Prevenar 13 daalde de incidentie van 2,1 naar 0,1 gevallen per 1.000 kinderen (95%) voor wat betreft de Prevenar-serotypen plus serotype 6A en nam de incidentie af van 0,9 naar 0,1 gevallen per 1.000 kinderen (89%) voor wat betreft de additionele serotypen 1, 3, 5, 7F en 19A in Prevenar 13. De algemene incidentie van pneumokokken-OM op jaarbasis nam af van 9,6 naar 2,1 gevallen per 1.000 kinderen (78%) tussen juli 2004 (vóór de introductie van Prevenar) en juni 2013 (na de introductie van Prevenar 13).

### *Pneumonie*

In een observationeel multicenteronderzoek in Frankrijk, waarin de perioden voor en na de overstap van Prevenar naar Prevenar 13 werden vergeleken, nam op eerstehulpafdelingen het totale aantal gevallen van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP) bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 15 jaar met 16% (van 2.060 naar 1.725 gevallen) af. De dalingen bedroegen 53% (van 167 naar 79 gevallen) ( $p < 0,001$ ) voor gevallen van CAP met pleurale effusie en 63% (van 64 naar 24 gevallen) ( $p < 0,001$ ) voor microbiologisch bevestigde gevallen van door pneumokokken veroorzaakte CAP. In het tweede jaar na de introductie van Prevenar 13 nam het totale aantal CAP-gevallen, als gevolg van de 6 additionele vaccinserotypen in Prevenar 13, af van 27 naar 7 isolaten (74%).

De afname van pneumoniegevallen ongeacht de oorzaak was het meest uitgesproken in de jongere gevaccineerde leeftijdsgroepen met een afname van respectievelijk 31,8% (van 757 naar 516 gevallen) en 16,6% (van 833 naar 695 gevallen) in de leeftijdsgroepen  $< 2$  jaar en 2 tot en met 5 jaar. De incidentie bij de oudere, overwegend niet-gevaccineerde kinderen ( $> 5$  jaar) veranderde niet in de loop van het onderzoek.

In een lopend surveillancesysteem (2004 tot en met 2013) werd de impact van Prevenar en vervolgens Prevenar 13 op CAP gedocumenteerd bij kinderen jonger dan 5 jaar in het zuiden van Israël die werden behandeld met een primaire serie met twee doses met een booster-dosis in het tweede levensjaar. Na de introductie van Prevenar 13 namen het aantal poliklinische bezoeken en het aantal ziekenhuisopnames wegens alveolaire CAP af met respectievelijk 68% (95% BI 73; 61) en 32% (95% BI 39; 22) in vergelijking met de periode voordat Prevenar werd geïntroduceerd.

### Effect op nasofaryngeaal dragerschap

Bij een surveillance studie in Frankrijk waarbij kinderen verschijnselen van een acute middenoorontsteking vertoonden, zijn veranderingen van nasofaryngeaal (NP) dragerschap van pneumokokkenserotypen geëvalueerd na introductie van Prevenar (7-valent) en vervolgens Prevenar 13. Prevenar 13 reduceerde significant het NP dragerschap van de 6 additionele serotypen (en serotype 6C) gecombineerd en de individuele serotypen 6C, 7F, 19A in vergelijking met Prevenar. Een reductie in dragerschap werd ook gezien bij serotype 3 (2,5% vs. 1,1%;  $p=0,1$ ). Er werd geen dragerschap van serotypen 1 en 5 waargenomen.

Het effect van vaccinatie met het pneumokokkenconjugaat op nasofaryngeaal dragerschap werd bestudeerd in een gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij kinderen van 2, 4, 6 en 12 maanden oud in Israël hetzij Prevenar 13 hetzij Prevenar (7-valent) ontvingen. Prevenar 13 reduceerde significant de nieuw geïdentificeerde NP acquisitie van de 6 additionele serotypen (en serotype 6C) gecombineerd en van individuele serotypen 1, 6A, 6C, 7F, 19A in vergelijking met Prevenar. Er werd geen reductie gezien bij serotype 3 en bij serotype 5 was de kolonisatie te zeldzaam om de impact te kunnen beoordelen. Voor 6 van de overgebleven 7 normale serotypen werden vergelijkbare aantallen

van NP acquisitie waargenomen in beide vaccingroepen; voor serotype 19F werd een significante reductie waargenomen.

In dit onderzoek werden verminderingen gedocumenteerd van *S. pneumoniae* serotypen 19A, 19F en 6A die niet gevoelig waren voor een aantal antibiotica. De verminderingen lopen uiteen tussen 34% en 62%, afhankelijk van serotype en antibioticum.

#### Prevenar (7-valent vaccin) beschermingswerkzaamheid bij zuigelingen en kinderen

De werkzaamheid van 7-valent Prevenar is geëvalueerd in twee belangrijke studies – de “Northern California Kaiser Permanente” (NCKP) studie en de “Finnish Otitis Media” (FinOM) studie. Beide studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde studies waarbij zuigelingen werden gerandomiseerd naar toediening van ofwel Prevenar ofwel een controlevaccin (NCKP, meningokokken serogroep C CRM-conjugaat [MnCC] vaccin; FinOM, hepatitis B-vaccin) in een vier-doses serie op een leeftijd van 2, 4, 6, en 12-15 maanden. De resultaten van de werkzaamheid in deze studies (voor invasieve pneumokokkenziekte, pneumonie en acute otitis media) staan hieronder weergegeven (Tabel 3).

<b>Tabel 3: Samenvatting van de werkzaamheid van 7-valent Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Vaccin-serotype IPD <sup>3</sup>	30.258	97%	85 – 100
NCKP: Klinische pneumonie met abnormale röntgenfoto van de borst	23.746	35%	4 – 56
NCKP: Acute Otitis Media (AOM) <sup>4</sup>	23.746		
Totaal aantal episodes		7%	4 – 10
Terugkerende AOM (3 episodes in 6 maanden, of 4 episodes in 1 jaar)		9%	3 – 15
Terugkerende AOM (5 episodes in 6 maanden, of 6 episodes in 1 jaar)		23%	7 – 36
Plaatsing van een trommelvliesbuisje		20%	2 – 35
FinOM: AOM	1.662		
Totaal aantal episodes		6%	-4 – 16
Alle pneumokokken AOM		34%	21 – 45
Vaccin-serotype AOM		57%	44 – 67
<sup>1</sup> Per protocol			
<sup>2</sup> Vaccinwerkzaamheid			
<sup>3</sup> Oktober 1995 tot 20 april 1999			
<sup>4</sup> Oktober 1995 tot 30 april 1998			

#### Effectiviteit van Prevenar (7-valent)

De effectiviteit (zowel direct als indirect effect) van 7-valent Prevenar tegen pneumokokkenziekte is geëvalueerd in immunisatieprogramma's met zowel drie-doses als twee-doses primaire zuigelingenseries, alle met booster-doses (Tabel 4). Na wijdverbreid gebruik van Prevenar is de incidentie van IPD consistent en substantieel gedaald.

Gebruikmakend van de screeningmethode betroffen schattingen van serotype-specifieke effectiviteit voor 2 doses onder de leeftijd van 1 jaar in het VK respectievelijk 66% (-29 – 91%) en 100% (25 – 100%) voor serotype 6B en 23F.

<b>Tabel 4: Samenvatting van werkzaamheid van 7-valent Prevenar voor invasieve pneumokokkenziekte</b>			
<b>Land (jaar van introductie)</b>	<b>Aanbevolen schema</b>	<b>Ziektevermindering, %</b>	<b>95% CI</b>
VK (Engeland & Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 maanden	<u>Vaccin serotypen:</u> Twee doses onder de leeftijd van 1 jaar: 85%	49 – 95%
VS (2000)	2, 4, 6, + 12 – 15 maanden	<u>Vaccin serotypen:</u> 98%	97 – 99%
Kinderen <5 <sup>2</sup>		Alle serotypen: 77%	73 – 79%
Personen ≥65 <sup>3</sup>		Vaccin serotypen: 76%	nvt
		Alle serotypen: 38%	nvt
Canada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 maanden	Alle serotypen: 73%	nvt
		<u>Vaccin serotypen:</u> 2-doses zuigelingenserie: 99%	92 - 100%
		Volledig schema: 100%	82 - 100%

<sup>1</sup> Kinderen < 2 jaar. Berekende vaccineffectiviteit vanaf juni 2008 (Broome-methode).  
<sup>2</sup> 2005 data.  
<sup>3</sup> 2004 data.  
<sup>4</sup> Kinderen < 5 jaar. Januari 2005 tot december 2007. Volledige werkzaamheid voor routine 2+1 schema nog niet beschikbaar.

#### *Acute otitis media*

Effectiviteit van Prevenar in een 3+1 schema is ook waargenomen voor acute otitis media en pneumonie sinds de introductie in een nationaal immunisatieprogramma. In een retrospectieve evaluatie van een grote verzekeringsdatabase in de Verenigde Staten, waren AOM bezoeken verminderd met 42,7% (95% CI, 42,4 – 43,1%) en voorschriften voor AOM met 41,9% bij kinderen jonger dan 2 jaar, vergeleken met een baseline van voor registratie (2004 versus 1997-1999). In een vergelijkbare analyse waren ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken voor pneumonie door alle oorzaken verminderd met respectievelijk 52,4% en 41,1%. Voor gebeurtenissen specifiek geïdentificeerd als pneumokokken pneumonie was de waargenomen afname in ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken respectievelijk 57,6% en 46,9%, bij kinderen jonger dan 2 jaar oud, vergeleken met een baseline van voor registratie (2004 versus 1997-1999). Hoewel een direct oorzaak-en-gevolg niet kan worden vastgesteld middels dit type observationele analyses, suggereren deze bevindingen dat Prevenar een belangrijke rol speelt in het verminderen van de last van mucosale ziekten (AOM en pneumonie) in de “target” populatie.

#### Studie naar de werkzaamheid bij volwassenen van 65 jaar en ouder

De werkzaamheid tegen vaccintype (VT) pneumokokken-CAP en IPD is beoordeeld in een grootschalige gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) in Nederland. Personen van 65 jaar en ouder (n=84.496) kregen een enkele vaccinatie met Prevenar 13 of placebo in een 1:1 randomisatie.

In de CAPiTA-studie werden vrijwilligers ≥ 65 jaar opgenomen van wie de demografische eigenschappen en gezondheidskenmerken kunnen afwijken van die van personen die zich in de praktijk laten vaccineren.

Een eerste episode van in het ziekenhuis door een thoraxröntgenfoto bevestigde pneumonie werd vastgesteld bij ongeveer 2% van deze populatie (n=1.814 personen), waarvan 329 gevallen bevestigd werden als pneumokokken-CAP en 182 gevallen VT pneumokokken-CAP waren in de per-protocol- en aangepaste intent-to-treat (mITT)-populaties.

De werkzaamheid werd aangetoond voor de primaire en secundaire eindpunten in de per-protocolpopulatie (Tabel 5).

<b>Tabel 5: Vaccinwerkzaamheid (VW) voor de primaire en secundaire eindpunten van de CAPiTA-studie (per-protocolpopulatie)</b>					
Werkzaamheidseindpunt	Gevallen			VW (%) (95,2% BI)	p-waarde
	Totaal	Prevenar 13- groep	Placebo- groep		
<i>Primair eindpunt</i>					
<b>Eerste episode van bevestigde VT pneumokokken-CAP</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Secundaire eindpunten</i>					
<b>Eerste episode van bevestigde NB/NI<sup>1</sup> vaccintype pneumokokken-CAP</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Eerste episode van VT-IPD<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> NB/NI – niet-bacteriëmisch/niet-invasief <sup>2</sup> VT-IPD – vaccintype invasieve pneumokokkenziekte					

De beschermende werking tegen een eerste episode van VT pneumokokken-CAP, NB/NI VT pneumokokken-CAP en VT-IPD hield aan gedurende de volledige studie van vier jaar.

De studie was niet opgezet om de werkzaamheid in subgroepen aan te tonen. Het aantal proefpersonen  $\geq 85$  jaar was niet voldoende om de werkzaamheid in deze leeftijdsgroep aan te tonen.

Er werd een post-hocanalyse gebruikt om de volgende uitkomsten voor de volksgezondheid tegen klinische CAP te schatten (zoals omschreven in de CAPiTA-studie en gebaseerd op klinische bevindingen ongeacht radiologisch infiltraat of etiologische bevestiging): vaccinwerkzaamheid (VW), daling van de incidentiecijfers (IRR, *Incidence Rate Reduction*) en het aantal mensen dat gevaccineerd moet worden om één bepaalde gebeurtenis te voorkomen (NNV, *Number Needed to Vaccinate*) (Tabel 6).

IRR, ook wel genoemd incidentie van door vaccinatie te voorkomen ziekten, is het aantal gevallen door vaccinatie te voorkomen ziekten per 100.000 persoonsjaren observatie.

In Tabel 6 is NNV een maat voor het kwantificeren van het aantal mensen dat gevaccineerd moet worden om één klinisch geval van CAP te voorkomen.

<b>Tabel 6: Vaccinwerkzaamheid (VW) tegen klinische CAP*</b>							
	Episodes		Vaccinwerkzaamheid <sup>1</sup> % (95% BI) (1-zijdige p-waarde)	Incidentie per 100.000 persoonsjaren observatie		Daling incidentie- cijfer <sup>2</sup> (95% BI)	NNV <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse van alle episodes	1.375	1.495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analyse van eerste episode	1.126	1.214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Patiënten met ten minste 2 van de volgende verschijnselen: hoesten; purulent sputum, temperatuur  $>38^{\circ}\text{C}$  of  $<36,1^{\circ}\text{C}$ ; pneumonie (auscultatorische bevindingen); leukocytose; C-reactieve proteïnewaarde hoger dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde; hypoxemie met een partiële zuurstofdruk  $<60$  mm Hg terwijl kamerlucht wordt ingeademd.

<sup>1</sup> Een Poisson regressiemodel met willekeurige effecten werd gebruikt om de VW te berekenen.

<sup>2</sup> Per 100.000 persoonsjaren observatie. IRR wordt berekend als de incidentie in de placebogroep minus de incidentie

in de vaccingroep, en was rekenkundig gelijkwaardig aan de  $VW \times$  de incidentie in de placebogroep.  
<sup>3</sup> Gebaseerd op een 5-jarige beschermingsduur. NNV is geen percentage maar geeft het aantal gevallen aan dat voorkomen wordt voor een bepaald aantal gevaccineerde personen. NNV omvat ook de duur van het onderzoek of de beschermingsduur en wordt berekend als 1 gedeeld door het product van de IRR en de beschermingsduur (of de duur van het onderzoek) ( $=1/(IRR \times \text{duur})$ ).

### Immunogeniciteitsonderzoek bij volwassenen $\geq$ 18 jaar en ouderen

Bij volwassenen is geen drempel vastgesteld voor de antilichaamconcentratie voor de serotypespecifieke pneumokokkenpolysaccharide IgG-binding die bescherming geeft. In alle klinische hoofdonderzoeken werd een serotypespecifieke opsonofagocytoseproef (OPA) als surrogaat gebruikt voor de bepaling van de potentiële effectiviteit tegen invasieve pneumokokkenziekte en pneumonie. De OPA geometrisch gemiddelde titers (GMT's), gemeten 1 maand na elke vaccinatie, werden berekend. De OPA-titers zijn uitgedrukt als het omgekeerd evenredige van de hoogste serumverdunding die de overleving van de pneumokokken met ten minste 50% reduceert.

De hoofdonderzoeken voor Prevenar 13 werden opgezet om aan te tonen dat de functionele OPA-antilichaamrespons voor de 13 serotypen niet-inferieur zijn en voor sommige serotypen superieur aan de 12 serotypen die Prevenar 13 gemeenschappelijk heeft met het geregistreerde 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] een maand na toediening van het vaccin. De respons op serotype 6A, dat uniek is voor Prevenar 13, werd aangetoond door een 4-voudige toename van de specifieke OPA-titer boven het niveau van voor de immunisatie.

In Europa en de VS werden vijf klinische studies naar de immunogeniciteit van Prevenar 13 in verschillende leeftijdsgroepen tussen 18 en 95 jaar verricht. Uit klinische studies met Prevenar 13 zijn momenteel immunogeniciteitsdata van Prevenar 13 bekend bij volwassenen van 18 jaar en ouder, onder wie volwassenen van 65 jaar en ouder die 5 jaar voor het onderzoek waren gevaccineerd met een of meer doses van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. Elke studie omvatte gezonde en immunocompetente volwassenen met stabiele onderliggende aandoeningen waarvan bekend is dat zij predisponerend zijn voor pneumokokkeninfectie (bijvoorbeeld chronische cardiovasculaire aandoeningen, chronische longaandoeningen inclusief astma, nieraandoeningen, diabetes mellitus, chronische leveraandoeningen inclusief leveraandoeningen door alcohol) en volwassenen met risicofactoren zoals roken en alcoholmisbruik.

De immunogeniciteit en veiligheid van Prevenar 13 zijn aangetoond bij volwassenen van 18 jaar en ouder met inbegrip van personen die eerder waren gevaccineerd met een pneumokokkenpolysaccharidevaccin.

#### *Volwassenen, niet eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin*

In een head-to-head, vergelijkend onderzoek bij volwassenen van 60-64 jaar kregen de proefpersonen een enkele dosis van Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. In hetzelfde onderzoek kreeg een andere groep volwassenen van 50-59 jaar oud en een andere groep volwassenen van 18-49 jaar oud een enkele dosis Prevenar 13.

In tabel 7 worden de OPA GMT's 1 maand na vaccinatie bij 60-64-jarigen die een enkele dosis van Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen vergeleken met de OPA GMT's bij 50-59-jarigen die een enkele dosis Prevenar 13 kregen.

**Tabel 7: OPA GMT's bij volwassenen van 60-64 jaar die Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (PPSV23) kregen en volwassenen van 50-59 jaar die Prevenar 13 kregen<sup>a,b,c</sup>**

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

<sup>a</sup> Niet-inferioriteit werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 0,5.

<sup>b</sup> Statistisch significant hogere respons werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 1.

<sup>c</sup> Voor serotype 6A<sup>†</sup>, uniek voor Prevenar 13, werd een statistisch significant hogere respons vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor de GMR hoger was dan 2.

Bij volwassenen van 60-64 jaar waren de OPA GMT's voor Prevenar 13 niet-inferieur aan de OPA GMT's teweeggebracht door het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin voor de twaalf serotypen die beide vaccins gemeenschappelijk hebben. Voor 9 serotypen werd aangetoond dat de OPA-titers statistisch significant hoger waren bij personen die Prevenar 13 kregen.

Bij volwassenen van 50-59 jaar waren de OPA GMT's voor alle 13 serotypen van Prevenar 13 niet-inferieur aan de responsen op Prevenar 13 bij volwassenen van 60-64 jaar. Voor 9 serotypen waren de immuunresponsen afhankelijk van de leeftijd: volwassenen in de groep tussen 50-59 jaar hadden statistisch significant hogere responsen dan volwassenen van 60-64 jaar.

Bij alle volwassenen van 50 jaar en ouder die een enkele dosis Prevenar 13 kregen, waren de OPA-titers voor serotype 6A significant hoger dan bij volwassenen van 60 jaar en ouder die een enkele dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen.

Een jaar na vaccinatie met Prevenar 13 waren de OPA-titers afgenomen ten opzichte van een maand na vaccinatie; de OPA-titers waren voor alle serotypen echter nog steeds hoger dan op baseline:

	OPA GMT-niveaus op baseline	OPA GMT-niveaus 1 jaar na Prevenar 13
Volwassenen 50-59 jaar die niet eerder gevaccineerd waren met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	5 tot 45	20 tot 1.234
Volwassenen 60-64 jaar die niet eerder gevaccineerd waren met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	5 tot 37	19 tot 733

Tabel 8 toont OPA GMT's aan 1 maand na een enkelvoudige dosis Prevenar 13 bij personen van 18-49 jaar oud, vergeleken met personen van 60-64 jaar oud.

<b>Tabel 8: OPA GMT's bij volwassenen van 18-49 jaar oud en van 60-64 jaar oud die Prevenar 13<sup>a,b</sup> kregen</b>				
	<b>18-49 jaar N=836-866</b>	<b>60-64 jaar N=359-404</b>	<b>18-49 jaar vergeleken met 60-64 jaar</b>	
<b>Serotype</b>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMR	(95% CI <sup>c</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

<sup>a</sup> Niet-inferioriteit werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 0,5.

<sup>b</sup> Statistisch significant hogere respons werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 1.

<sup>c</sup> De betrouwbaarheidsintervallen (CI) voor de ratio zijn inverse transformaties van een betrouwbaarheidsinterval op basis van de Student-t-verdeling voor het gemiddelde verschil van de logaritmen van de metingen.

Bij volwassenen van 18-49 jaar waren de OPA GMT's voor alle 13 serotypen in Prevenar 13 niet-inferieur aan de responsen op Prevenar 13 bij volwassenen van 60-64 jaar.

Eén jaar na vaccinatie met Prevenar 13 waren de OPA-titers afgenomen vergeleken met één maand na vaccinatie, maar de OPA-titers voor alle serotypen bleven hoger dan de niveaus op baseline.

	OPA GMT niveaus op baseline	OPA GMT niveaus één jaar na Prevenar 13
Volwassenen van 18-49 jaar, niet eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	5 tot 186	23 tot 2.948

*Volwassenen, eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin*

De immunresponsen voor Prevenar 13 en 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin werden vergeleken in een head-to-head onderzoek bij volwassenen van 70 jaar en ouder die ten minste 5 jaar voor de onderzoeksvaccinatie een enkele dosis pneumokokkenpolysaccharidevaccin hadden gekregen.

In tabel 9 worden de OPA GMT's 1 maand na vaccinatie vergeleken bij met pneumokokkenpolysaccharidevaccin geïmmuniseerde volwassenen van 70 jaar en ouder die een enkele dosis van Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen.

**Tabel 9: OPA GMT's bij met pneumokokkenpolysaccharidevaccin geïmmuniseerde volwassenen  $\geq 70$  jaar, die Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (PPSV23) kregen<sup>a,b,c</sup>**

Serotype	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA GMT vergeleken met PPSV23	
	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A†	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1.261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

<sup>a</sup> Niet-inferioriteit werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 0,5.

<sup>b</sup> Statistisch significant hogere respons werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 1.

<sup>c</sup> Voor serotype 6A†, uniek voor Prevenar 13, werd een statistisch significant hogere respons vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor de GMR hoger was dan 2.

Bij volwassenen die ten minste 5 jaar voor het klinisch onderzoek gevaccineerd waren met pneumokokkenpolysaccharidevaccin waren de OPA GMT's voor Prevenar 13 niet-inferieur aan de responsen op het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin voor de 12 serotypen die beide vaccins gemeenschappelijk hebben. Bovendien werden in dit onderzoek statistisch significant hogere OPA GMT's aangetoond voor 10 van de 12 gemeenschappelijke serotypes. De immuunresponsen voor serotype 6A waren statistisch significant hoger na vaccinatie met Prevenar 13 dan na 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin.

Een jaar na vaccinatie met Prevenar 13 in volwassenen van 70 jaar en ouder die ten minste 5 jaar voor het onderzoek met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin gevaccineerd waren, waren de OPA-titers afgenomen ten opzichte van een maand na vaccinatie. De OPA-titers waren voor alle serotypen echter nog steeds hoger dan op baseline:

	OPA GMT-niveaus op baseline	OPA GMT-niveaus 1 jaar na Prevenar 13
Volwassenen $\geq 70$ jaar, ten minste 5 jaar voor het onderzoek gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	9 tot 122	18 tot 381

#### Immuunresponsen in speciale populaties

Voor personen met de hieronder beschreven aandoeningen geldt een verhoogd risico op pneumokokkenziekte. De klinische relevantie van de antilichaamspiegels veroorzaakt door Prevenar 13 in deze speciale populaties is onbekend.

#### *Sikkelcelziekte*

Een open-label eenarmige studie in Frankrijk, Italië, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten, Libanon, Egypte en Saoedi-Arabië met 2 doses Prevenar 13, 6 maanden na elkaar gegeven, werd

uitgevoerd onder 158 kinderen en adolescenten  $\geq 6$  tot  $< 18$  jaar met sikkelcelziekte die ten minste 6 maanden voorafgaand aan inclusie waren gevaccineerd met een of meerdere doses 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. Na de eerste vaccinatie veroorzaakte Prevenar 13 antilichaamspiegels gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's die statistisch significant hoger waren dan de spiegels voorafgaand aan vaccinatie. Na de tweede dosis waren de immunoresponsen vergelijkbaar met die na de eerste dosis. Een jaar na de tweede dosis waren de antilichaamspiegels, gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's, hoger dan de spiegels voorafgaand aan de eerste dosis Prevenar 13, behalve voor de IgG GMC's voor serotypen 3 en 5, die numeriek vergelijkbaar waren.

#### *Aanvullende Prevenar (7-valent) immunogeniciteitsgegevens: kinderen met sikkelcelziekte*

De immunogeniciteit van Prevenar is onderzocht in een open-label, multicenter studie onder 49 zuigelingen met sikkelcelziekte. De kinderen werden gevaccineerd met Prevenar (3 doses met een maand tussen de doses vanaf de leeftijd van 2 maanden) en 46 van deze kinderen kregen ook een 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin op de leeftijd van 15-18 maanden. Na de eerste immunisatie had 95,6% van de proefpersonen antilichaamniveaus van ten minste 0,35  $\mu\text{g/ml}$  voor alle zeven serotypen die in Prevenar aanwezig zijn. Er werd een significante stijging gezien in de concentraties van antilichamen tegen de zeven serotypen na de polysaccharidevaccinatie, wat suggereert dat het immunologisch geheugen goed tot stand gekomen was.

#### *Hiv-infectie*

##### *Kinderen en volwassenen niet eerder gevaccineerd met een pneumokokkenvaccin*

Hiv-geïnfecteerde kinderen en volwassenen met  $\text{CD4} \geq 200$  cellen/ $\mu\text{l}$  (gemiddeld 717,0 cellen/ $\mu\text{l}$ ), virusaantal  $< 50.000$  kopieën/ml (gemiddeld 2090,0 kopieën/ml), vrij van actieve aids-gerelateerde ziekte en niet eerder gevaccineerd met een pneumokokkenvaccin, ontvingen 3 doses Prevenar 13. In navolging van de algemene aanbevelingen werd vervolgens een enkele dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin toegediend. De vaccins werden met intervallen van 1 maand toegediend. De immunoresponsen werden bij 259-270 evalueerbare proefpersonen bepaald ongeveer 1 maand na elke vaccindosis. Na de eerste dosis veroorzaakte Prevenar 13 antilichaamspiegels, gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's, die statistisch significant hoger waren dan de spiegels voorafgaand aan vaccinatie. Na de tweede en derde dosis Prevenar 13 waren de immunoresponsen vergelijkbaar met of hoger dan die na de eerste dosis.

##### *Volwassenen eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin*

Hiv-geïnfecteerde volwassenen  $\geq 18$  jaar oud met  $\text{CD4} \geq 200$  cellen/ $\mu\text{l}$  (gemiddeld 609,1 cellen/ $\mu\text{l}$ ) en virusaantal  $< 50.000$  kopieën/ml (gemiddeld 330,6 kopieën/ml), die vrij waren van actieve aids-gerelateerde ziekte en die ten minste 6 maanden voorafgaand aan inclusie waren gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin, kregen 3 doses Prevenar 13 toegediend, bij inclusie, 6 maanden en 12 maanden na de eerste dosis Prevenar 13. De immunoresponsen werden beoordeeld bij 231-255 beoordeelbare proefpersonen, ongeveer 1 maand na elke dosis Prevenar 13.

Na de eerste dosis veroorzaakte Prevenar 13 antilichaamresponsen gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's die statistisch significant hoger waren dan de spiegels voorafgaand aan vaccinatie. Na de tweede en derde dosis Prevenar 13 waren de immunoresponsen vergelijkbaar met of hoger dan die na de eerste dosis. In de studie hadden 162 proefpersonen een eerdere dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin ontvangen, 143 proefpersonen 2 eerdere doses en 26 proefpersonen meer dan 2 eerdere doses 23-valent polysaccharidevaccin. De proefpersonen die twee of meer eerdere doses 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen, vertoonden een immunorespons die vergelijkbaar was met die van proefpersonen die één eerdere dosis kregen.

#### *Hematopoëtische stamceltransplantatie*

Kinderen en volwassenen met een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) op een leeftijd van  $\geq 2$  jaar oud met volledige hematologische remissie van onderliggende ziekte of met zeer goede gedeeltelijke remissie in geval van lymfoom en myeloom, ontvingen drie doses Prevenar 13 met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis werd 3 tot 6 maanden na HSCT toegediend. Een vierde (booster) dosis Prevenar 13 werd 6 maanden na de derde dosis toegediend. In

navolging van de algemene aanbevelingen werd een enkele dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin toegediend 1 maand na de vierde dosis Prevenar 13. De immuunresponsen zoals gemeten met IgG GMC's werden bij 168-211 evalueerbare proefpersonen bepaald ongeveer 1 maand na vaccinatie. Prevenar 13 veroorzaakte verhoogde antilichaamspiegels na elke dosis Prevenar 13. De immuunresponsen na de vierde dosis Prevenar 13 waren voor alle serotypen significant verhoogd vergeleken met na de derde dosis. Functionele antilichaamtiter (OPA titers) zijn niet gemeten in deze studie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, lokale tolerantie en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Barnsteenzuur  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Prevenar 13 is gedurende 4 dagen stabiel bij temperaturen tot 25°C. Aan het eind van deze periode dient Prevenar 13 te worden gebruikt of afgevoerd. Deze gegevens zijn bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke temperatuur afwijkingen.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit (Type I glas) met een zuiger (latexvrij chlorobutylrubber) en een tip-bescherm dopje (latexvrij isopreen bromobutylrubber).

Verpakkingsgroottes van 1, 10 en 50, met of zonder naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijderen en andere instructies**

Tijdens opslag kan een witte neerslag en een helder supernatant worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

Het vaccin moet goed worden geschud om een homogene, witte suspensie te verkrijgen voordat lucht uit de spuit verwijderd wordt en moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en/of een verandering in het fysieke voorkomen. Niet gebruiken als de inhoud er anders uitziet.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 december 2009  
Datum van laatste verlenging: 18 september 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prevenar 13 suspensie voor injectie in een injectieflacon met een enkelvoudige dosis.  
Pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

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

<sup>1</sup>Geconjugerd aan het dragereiwit CRM<sub>197</sub>, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat.

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 32 µg dragereiwit CRM<sub>197</sub> en 0,125 mg aluminium.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een injectieflacon met een enkelvoudige dosis.  
Het vaccin is een homogene witte suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 weken tot en met 17 jaar.

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij volwassenen  $\geq$  18 jaar en ouderen.

Zie de rubrieken 4.4 en 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke pneumokokkenserotypen.

Het gebruik van Prevenar 13 dient te worden bepaald op basis van officiële aanbevelingen waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op invasieve ziekten en pneumonie in verschillende leeftijdsgroepen en onderliggende comorbiditeiten als met de variabiliteit van de epidemiologie van serotypen in verschillende geografische gebieden.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De immunisatieschema's voor Prevenar 13 dienen gebaseerd te zijn op officiële aanbevelingen.

### Dosering

#### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

Het wordt aanbevolen dat zuigelingen die een eerste dosis Prevenar 13 krijgen het vaccinatieschema met Prevenar 13 afmaken.

#### Zuigelingen van 6 weken - 6 maanden

##### *Drie-doses primaire serie*

De aanbevolen immunisatieserie bestaat uit vier doses, elk van 0,5 ml. De primaire zuigelingenserie bestaat uit drie doses, de eerste dosis gewoonlijk gegeven op de leeftijd van 2 maanden en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis mag ook al bij zes weken worden gegeven. De vierde (booster) dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden.

##### *Twee-doses primaire serie*

Als Prevenar 13 wordt toegediend als onderdeel van een routinematig immunisatieprogramma voor zuigelingen, kan ook een schema dat bestaat uit 3 doses, elk van 0,5 ml, worden gegeven. De eerste dosis kan worden toegediend vanaf een leeftijd van 2 maanden met een tweede dosis 2 maanden later. De derde (booster) dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden (zie rubriek 5.1).

#### Te vroeg geboren zuigelingen (zwangerschap < 37 weken)

Bij te vroeg geboren zuigelingen bestaat de aanbevolen immunisatieserie uit vier doses, elk van 0,5 ml. De primaire serie voor zuigelingen bestaat uit drie doses, waarbij de eerste dosis wordt gegeven op de leeftijd van 2 maanden en er een interval van ten minste 1 maand tussen de doses wordt toegepast. De eerste dosis mag al bij zes weken worden gegeven. De vierde (booster) dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### Ongevaccineerde zuigelingen en kinderen $\geq$ 7 maanden

##### *Zuigelingen van 7 - 11 maanden*

Twee doses, elk van 0,5 ml, met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een derde dosis wordt aanbevolen in het tweede levensjaar.

##### *Kinderen van 12 - 23 maanden*

Twee doses, elk van 0,5 ml, met een interval van ten minste 2 maanden tussen de doses (zie rubriek 5.1).

##### *Kinderen en adolescenten van 2 - 17 jaar*

Eén enkele dosis van 0,5 ml.

#### Prevenar 13 vaccinatieschema voor zuigelingen en kinderen voorheen gevaccineerd met Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F)

Prevenar 13 bevat dezelfde 7 serotypen als Prevenar en gebruikt hetzelfde dragereiwit CRM<sub>197</sub>.

Zuigelingen en kinderen die de immunisatie zijn begonnen met Prevenar kunnen op elk moment in het schema overstappen op Prevenar 13.

#### *Jonge kinderen (12-59 maanden) die volledig zijn geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent)*

Jonge kinderen die als volledig geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent) worden beschouwd, dienen één dosis van 0,5 ml Prevenar 13 te krijgen om immuunresponsen teweeg te brengen op de 6 overige serotypen. Deze dosis Prevenar 13 dient ten minste 8 weken na de laatste dosis Prevenar (7-valent) te worden toegediend (zie rubriek 5.1).

#### *Kinderen en adolescenten van 5 - 17 jaar*

Kinderen van 5 tot en met 17 jaar mogen één dosis Prevenar 13 toegediend krijgen indien zij eerder zijn gevaccineerd met een of meer doses Prevenar. Deze dosis Prevenar 13 moet worden toegediend ten minste 8 weken na de laatste dosis Prevenar (7-valent) (zie rubriek 5.1).

#### Volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen

Eén enkele dosis.

De noodzaak van revaccinatie met een volgende dosis Prevenar 13 is niet vastgesteld. Als het gebruik van een 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin zinvol wordt geacht, dient eerst Prevenar 13 gegeven te worden, ongeacht de eerdere pneumokokkenvaccinatiestatus (zie de rubrieken 4.5 en 5.1).

#### Speciale populaties

Personen die onderliggende aandoeningen hebben waardoor ze gevoelig zijn voor invasieve pneumokokkenziekte (zoals sikkelcelziekte of hiv-infectie), waaronder diegenen die eerder zijn gevaccineerd met een of meerdere doses 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin, mogen minimaal één dosis Prevenar 13 toegediend krijgen (zie rubriek 5.1).

Bij personen met een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bestaat de aanbevolen immunisatieserie uit vier doses Prevenar 13 van elk 0,5 ml. De primaire serie bestaat uit drie doses, waarbij de eerste dosis 3 tot 6 maanden na HSCT wordt gegeven en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een vierde (booster) dosis wordt aanbevolen 6 maanden na de derde dosis (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

Het vaccin dient te worden toegediend als intramusculaire injectie. De voorkeursplaatsen zijn het anterolaterale aspect van de dij (musculus vastus lateralis) bij de zuigeling of de deltoïdeusspier van de bovenarm bij kinderen en volwassenen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor het difterietoxoïd.

Zoals dat ook voor andere vaccins geldt, dient de toediening van Prevenar 13 te worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute, ernstige ziekte met koorts lijden. Echter, aanwezigheid van een milde infectie, zoals een verkoudheid, dient geen uitstel van vaccinatie tot gevolg te hebben.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Prevenar 13 mag niet intravasculair worden toegediend.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins dienen passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar te zijn voor het geval zich in zeldzame gevallen een anafylactische reactie voordoet na toediening van het vaccin.

Dit vaccin mag niet worden gegeven als een intramusculaire injectie aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis die een contra-indicatie zou vormen voor een intramusculaire

injectie, maar kan subcutaan worden toegediend, indien het potentiële voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's (zie rubriek 5.1).

Prevenar 13 zal alleen beschermen tegen serotypen van *Streptococcus pneumoniae* die zich in het vaccin bevinden, en zal geen bescherming bieden tegen andere micro-organismen die invasieve ziekten, pneumonie of otitis media veroorzaken. Zoals voor elk vaccin geldt, kan het zijn dat Prevenar 13 niet alle personen die het vaccin krijgen beschermt tegen pneumokokkenziekte. Raadpleeg de desbetreffende nationale organisatie voor de meest recente epidemiologische informatie in uw land.

Bij personen met verminderde immunoresponsiviteit, door het gebruik van immunosuppressiva, genetische afwijkingen, hiv (humaan immunodeficiëntievirus-)infectie of andere oorzaken, kan de antilichaamrespons op actieve immunisatie verminderd zijn.

Over een beperkt aantal personen met sikkelcelziekte, hiv-infectie of een hematopoëtische stamceltransplantatie zijn veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1). Over personen uit andere specifieke immunogecompromitteerde groepen (bijvoorbeeld maligniteiten of nefrotisch syndroom) zijn geen veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens voor Prevenar 13 beschikbaar. Vaccinatie dient dan op individuele basis te worden overwogen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in essentie “natriumvrij” is.

#### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

In klinische studies bracht Prevenar 13 een immunorespons teweeg voor alle dertien serotypen in het vaccin. De immunorespons voor serotype 3 was na de booster dosis niet toegenomen boven het niveau na de zuigelingenvaccinatie serie; de klinische relevantie van deze observatie voor de inductie van immunologisch geheugen voor serotype 3 is onbekend (zie rubriek 5.1).

Het aandeel van functionele antilichaamresponders (OPA-titers  $\geq 1:8$ ) op serotypen 1, 3 en 5 was hoog. Echter, de OPA geometrische gemiddelde titers waren lager dan die voor elk van de overgebleven additionele vaccinsertypen; de klinische relevantie van deze waarneming voor de beschermende werkzaamheid is niet bekend (zie rubriek 5.1).

Beperkte gegevens hebben aangetoond dat Prevenar 7-valent (primaire serie van drie doses) een acceptabele immunorespons induceert bij kinderen met sikkelcelziekte met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat wat bij niet-hoog-risicogroepen werd waargenomen (zie rubriek 5.1).

Kinderen onder de 2 jaar dienen de bij de leeftijd passende Prevenar 13-vaccinatie serie te krijgen (zie rubriek 4.2). Het gebruik van pneumokokkenconjugaatvaccin vervangt niet het gebruik van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin bij kinderen  $\geq 2$  jaar met aandoeningen die hen een groter risico opleveren voor invasieve ziekten veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* (zoals sikkelcelziekte, asplenie, hiv-infectie, chronische ziekten, of zij die immunogecompromitteerd zijn). Wanneer aanbevolen dienen kinderen met een leeftijd  $\geq 24$  maanden die risico lopen en al eerder Prevenar 13 (“priming”) hebben gehad het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin te ontvangen. Het interval tussen de toediening van het 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar 13) en het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin dient niet minder dan 8 weken te bedragen. Er zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of toediening van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin aan ongevaccineerde kinderen of kinderen die eerder Prevenar 13 hebben gehad zou kunnen resulteren in hyporesponsiviteit op verdere doses Prevenar 13.

Bij toediening van de primaire immunisatie serie aan zeer premature kinderen (geboren  $\leq 28$  weken zwangerschap) moet rekening worden gehouden met het potentiële risico op apneu en moet de benodigde controle van de ademhaling gedurende 48-72 uur overwogen worden, vooral bij kinderen

met een voorgeschiedenis van onvoldoende rijping van de longen. Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep kinderen, moet vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

Bij vaccinserotypen wordt verwacht dat de bescherming tegen otitis media lager is dan de bescherming tegen invasieve ziekten. Aangezien otitis media wordt veroorzaakt door vele andere organismen dan de pneumokokkenserotypen die in het vaccin gerepresenteerd worden, wordt verwacht dat de bescherming tegen alle otitis media laag is (zie rubriek 5.1).

Wanneer Prevenar 13 gelijktijdig wordt toegediend met Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), komt het aantal koortsreacties dat optreedt overeen met het aantal dat wordt waargenomen bij gelijktijdige toediening van Prevenar (7-valent) en Infanrix hexa (zie rubriek 4.8). Een verhoogd aantal meldingen van convulsies (met of zonder koorts) en hypotonisch hyporesponsieve episode (HHE) zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van Prevenar 13 en Infanrix hexa (zie rubriek 4.8).

Antipyretische behandeling dient te worden gestart in overeenstemming met de plaatselijke behandelingsrichtlijnen voor kinderen met epileptische stoornissen of kinderen met een voorgeschiedenis van koortsstuipen en voor alle kinderen die Prevenar 13 tegelijkertijd krijgen toegediend met vaccins die volledige cellen van pertussis bevatten.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

Prevenar 13 kan gelijktijdig worden toegediend met elk van de volgende vaccinantigenen, hetzij als monovalent of als combinatievaccins: difterie, tetanus, acellulaire pertussis of pertussis met volledige cellen, *Haemophilus influenzae* type b, geïnactiveerde poliomyelitis, hepatitis B (zie rubriek 4.4 voor advies over Infanrix hexa), meningokokken serogroep C, mazelen, de bof, rubella, varicella en het vaccin tegen rotavirus.

Prevenar 13 kan ook gelijktijdig worden toegediend tussen 12-23 maanden met het tetanustoxoïd-meningokokkenpolysaccharideconjugaatvaccin serogroepen A, C, W en Y aan kinderen die voldoende geprimeerd zijn met Prevenar 13 (volgens lokale aanbevelingen).

Gegevens uit een klinische postmarketingstudie die de impact van het profylactisch gebruik van antipyretica evalueerde (ibuprofen en paracetamol) op de immuunrespons van Prevenar 13 suggereren dat toediening van paracetamol, gelijktijdig of op dezelfde dag als de vaccinatie, de immuunrespons van Prevenar 13 na de zuigelingenseries kan reduceren. Responsen op de booster dosis toegediend bij 12 maanden waren onveranderd. De klinische significantie van deze observatie is niet bekend.

##### Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar

Momenteel zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik met andere vaccins.

##### Volwassenen van 18 tot en met 49 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik met andere vaccins.

##### Volwassenen van 50 jaar en ouder

Prevenar 13 kan gelijktijdig met het trivalente geïnactiveerde seizoenvaccin tegen influenza (TIV) worden toegediend.

In twee onderzoeken bij volwassenen van 50-59 jaar en 65 jaar en ouder werd aangetoond dat Prevenar 13 gelijktijdig met het trivalente geïnactiveerde influenzavaccin (TIV) kan worden toegediend. De respons op alle drie TIV-antigenen was vergelijkbaar wanneer TIV alleen of gelijktijdig met Prevenar 13 werd gegeven.

Als Prevenar 13 gelijktijdig met TIV werd toegediend, was de immuunrespons op Prevenar 13 lager in vergelijking met de toediening van Prevenar 13 alleen. Er was echter geen langetermijnpact op de circulerende antilichamniveaus.

In een derde onderzoek bij volwassenen in de leeftijd van 50-93 jaar werd aangetoond dat Prevenar 13 gelijktijdig met het quadrivalente geïnactiveerde seizoenvaccin tegen influenza (QIV) kan worden toegediend. De immuunresponsen op alle vier QIV-stammen waren niet inferieur als Prevenar 13 gelijktijdig met QIV werd toegediend in vergelijking met de toediening van QIV alleen.

De immuunresponsen op Prevenar 13 waren niet inferieur als Prevenar 13 gelijktijdig met QIV werd toegediend in vergelijking met de toediening van Prevenar 13 alleen. Zoals bij gelijktijdige toediening met trivalente vaccins, waren de immuunresponsen op sommige pneumokokkenserotypen lager als beide vaccins gelijktijdig werden toegediend.

Gelijktijdig gebruik met andere vaccins is niet onderzocht.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten altijd op verschillende vaccinatieplaatsen worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van Prevenar 13 en 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin is niet onderzocht. Als in klinisch onderzoek Prevenar 13 1 jaar na 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin werd toegediend, waren de immuunresponsen voor alle serotypen lager dan als Prevenar 13 werd toegediend aan proefpersonen die niet eerder waren geïmmuniseerd met het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin bij zwangere vrouwen. Daarom dient het gebruik van Prevenar 13 vermeden te worden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin wordt uitgescheiden in de moedermelk.

##### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Prevenar 13 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4.8 “Bijwerkingen” kunnen echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Analyse van postmarketingmeldingen suggereren een potentieel verhoogd risico op convulsies, met of zonder koorts, en HHE bij vergelijking van groepen die Prevenar 13 met Infanrix hexa gebruiken ten opzichte van groepen die alleen Prevenar 13 gebruiken.

De bijwerkingen die gerapporteerd werden in klinische studies of uit postmarketingervaring worden voor alle leeftijdsgroepen weergegeven per systeem/orgaanklasse, naar afnemende frequentie en ernst.

De frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

De veiligheid van het vaccin werd beoordeeld in verschillende gecontroleerde klinische studies waarbij 14.267 doses werden gegeven aan 4.429 gezonde zuigelingen van 6 weken bij de eerste vaccinatie en 11-16 maanden bij de boosterdosering. Bij alle zuigelingenstudies werd Prevenar 13 gelijktijdig toegediend met routinematig toegediende kindervaccins (zie rubriek 4.5).

De veiligheid werd ook beoordeeld bij 354 voorheen ongevaccineerde kinderen (met een leeftijd van 7 maanden tot en met 5 jaar).

De meest gemelde bijwerkingen bij kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar waren reacties op de plaats van vaccinatie, koorts, prikkelbaarheid, verminderde eetlust en meer en/of minder slapen.

In een klinische studie bij zuigelingen die werden gevaccineerd op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden waren er meer meldingen van koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  bij de kinderen die Prevenar (7-valent) gelijktijdig kregen toegediend met Infanrix hexa (28,3% tot 42,3%) dan bij kinderen die alleen Infanrix hexa kregen (15,6% tot 23,1%). Na een boosterdosering op de leeftijd van 12 tot en met 15 maanden werd koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  gemeld bij 50% van de kinderen die Prevenar (7-valent) en Infanrix hexa gelijktijdig kregen toegediend, in vergelijking met 33,6% van de kinderen die alleen Infanrix hexa kregen toegediend. Deze koortsreacties waren meestal matig ernstig (lager dan of gelijk aan  $39^{\circ}\text{C}$ ) en van voorbijgaande aard.

Een verhoging van reacties op de plaats van vaccinatie werd gemeld bij kinderen ouder dan 12 maanden vergeleken met de percentages waargenomen bij zuigelingen gedurende de primaire series met Prevenar 13.

#### *Bijwerkingen uit klinische studies*

In klinische studies was het veiligheidsprofiel van Prevenar 13 vergelijkbaar met dat van Prevenar. De volgende frequenties zijn gebaseerd op bijwerkingen die zijn beoordeeld in klinische studies met Prevenar 13:

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: Overgevoelighedsreacties inclusief gezichtsoedeem, dyspneu, bronchospasme

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: Insulten (inclusief febrile insulten)

Zelden: Hypotoon-hyporesponsieve episode

#### Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust

Vaak: Braken, diarree

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Uitslag

Soms: Urticaria of urticaria-achtige uitslag

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Pyrexie, prikkelbaarheid, erytheem op de plaats van vaccinatie, induratie/zwelling of pijn/gevoeligheid, slaperigheid, slecht slapen  
Erytheem op de plaats van vaccinatie of induratie/zwelling 2,5 cm–7,0 cm (na de boosterdosering en bij oudere kinderen [leeftijd 2 tot en met 5 jaar])

Vaak: Pyrexie  $> 39^{\circ}\text{C}$ , bewegingsbeperking op de plaats van vaccinatie (door pijn), erytheem op de plaats van vaccinatie of induratie/zwelling 2,5 cm – 7,0 cm (na de zuigelingenserie)

Soms: Erytheem op de plaats van vaccinatie, induratie/zwelling >7,0 cm, huilen

#### *Bijwerkingen van Prevenar 13 tijdens postmarketingervaring*

Hoewel de volgende geneesmiddelbijwerkingen niet werden waargenomen tijdens klinische studies met Prevenar 13 bij zuigelingen en kinderen, worden de volgende beschouwd als bijwerkingen van Prevenar 13 omdat deze werden gemeld tijdens postmarketingervaring. Omdat deze reacties zijn gebaseerd op spontane meldingen, konden de frequenties niet worden bepaald en worden deze daarom als niet bekend beschouwd.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Lymfadenopathie (gelokaliseerd in het gebied rond de vaccinatieplaats)

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock, angio-oedeem

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Erythema multiforme

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Urticaria op de vaccinatieplaats, dermatitis op de vaccinatieplaats, pruritus op de vaccinatieplaats, blozen

#### Aanvullende informatie in speciale populaties

Apneu bij zeer premature kinderen ( $\leq 28$  weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

#### Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar

De veiligheid werd geëvalueerd bij 592 kinderen (294 kinderen van 5 tot en met 10 jaar die eerder waren geïmmuniseerd met ten minste één dosis Prevenar, en bij 298 kinderen van 10 tot en met 17 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen).

De meest voorkomende bijwerkingen bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar waren:

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Hoofdpijn

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust

Vaak: Braken, diarree

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Huiduitslag, urticaria of urticaria-achtige huiduitslag

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Prikkelbaarheid, erytheem op de vaccinatieplaats, induratie/zwelling of pijn/gevoeligheid, slaperigheid, slecht slapen, gevoeligheid op de vaccinatieplaats (inclusief bewegingsbeperking)

Vaak: Koorts

Andere bijwerkingen die eerder zijn waargenomen bij zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar kunnen ook op deze leeftijdsgroep van toepassing zijn, maar zijn niet in dit onderzoek waargenomen, mogelijk door de kleine steekproefgrootte.

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

Kinderen en adolescenten met sikkelcelziekte, hiv-infectie of een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben vergelijkbare frequenties van bijwerkingen, behalve dat hoofdpijn, braken, diarree, pyrexie, vermoeidheid, artralgie en myalgie zeer vaak voorkwamen.

## Volwassenen $\geq$ 18 jaar en ouderen

De veiligheid werd beoordeeld in 7 klinische onderzoeken met 91.593 volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 101 jaar. Prevenar 13 werd toegediend aan 48.806 volwassenen; 2.616 (5,4%) in de leeftijd van 50 tot en met 64 jaar en 45.291 (92,8%) van 65 jaar en ouder. Aan een van de 7 onderzoeken nam een groep volwassenen deel (n=899) met een leeftijd die varieerde van 18 tot en met 49 jaar die Prevenar 13 kregen en die niet eerder waren gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. Van de volwassenen die Prevenar 13 kregen, waren er 1.916 eerder gevaccineerd met het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin ten minste 3 jaar voor de onderzoeksvaccinatie; 46.890 hadden niet eerder het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin gekregen.

Een trend naar een lagere frequentie van bijwerkingen werd geassocieerd met hogere leeftijd; volwassenen > 65 jaar oud (ongeacht eerdere pneumokokkenvaccinatiestatus) meldden minder bijwerkingen dan jongere volwassenen, waarbij de bijwerkingen in het algemeen het vaakst voorkwamen bij de jongste volwassenen, namelijk die van 18 tot en met 29 jaar oud.

In het algemeen waren de frequentiecategorieën in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar, met uitzondering van braken, wat zeer vaak voorkwam ( $\geq 1/10$ ) bij volwassenen van 18 tot en met 49 jaar oud en vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) in alle andere leeftijdsgroepen, en pyrexie kwam zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 29 jaar oud en vaak in alle andere leeftijdsgroepen. Ernstige pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats en ernstige beperking van de armbeweging kwam zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 39 jaar oud en kwam vaak voor in alle andere leeftijdsgroepen.

### *Bijwerkingen uit klinische studies*

In 6 studies werden de lokale en systemische reacties na elke vaccinatie 14 dagen lang bijgehouden; in de resterende studie gebeurde dit gedurende 7 dagen. De volgende frequenties zijn gebaseerd op bijwerkingen beoordeeld in klinische studies van Prevenar 13 bij volwassenen:

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust

### Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Hoofdpijn

### Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Diarree, braken (bij volwassenen van 18 tot en met 49 jaar)

Vaak: Braken (bij volwassenen van 50 jaar en ouder)

Soms: Misselijkheid

### Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: Overgevoeligheidsreacties, waaronder oedeem in het gezicht, dyspnoe, bronchospasmen

### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: Huiduitslag

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Koude rillingen, vermoeidheid, roodheid op de vaccinatieplaats, induratie of zwelling op de vaccinatieplaats; pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats (ernstige pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats komt zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 39 jaar); beperking van de armbeweging (ernstige beperking van de armbeweging komt zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 39 jaar).

Vaak: Koorts (komt zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 29 jaar).

Soms: Lymfadenopathie in het gebied van de vaccinatieplaats.

### Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen:

Zeer vaak:      Spier- en gewrichtspijn.

In het algemeen werden geen significante verschillen in de frequentie van bijwerkingen waargenomen bij toediening van Prevenar 13 aan volwassenen die eerder geïmmuniseerd waren met het pneumokokkenpolysaccharidevaccin.

### Aanvullende informatie over speciale populaties

Volwassenen met hiv-infectie hebben vergelijkbare frequenties van bijwerkingen, behalve dat pyrexie en braken zeer vaak voorkwamen en misselijkheid vaak.

Volwassenen met een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben vergelijkbare frequenties van bijwerkingen, behalve dat pyrexie en braken zeer vaak voorkwamen.

Als Prevenar 13 gelijktijdig met trivalent, geïnactiveerd influenzavaccin (TIV) werd toegediend, werden hogere frequenties van een aantal bijgehouden systemische reacties waargenomen dan bij toediening van TIV alleen (hoofdpijn, koude rillingen, huiduitslag, verminderde eetlust, gewrichtspijn en spierpijn) of Prevenar 13 alleen (hoofdpijn, vermoeidheid, koude rillingen, verminderde eetlust en gewrichtspijn).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Overdosering met Prevenar 13 is niet waarschijnlijk wegens de presentatie als een injectieflacon met een enkelvoudige dosis. Echter bij zuigelingen en kinderen zijn er meldingen geweest van overdosering met Prevenar 13 gedefinieerd als gevallen van opvolgende doses die dicht op elkaar zijn toegediend dan is aanbevolen. Bijwerkingen die gemeld zijn bij overdosering zijn in het algemeen vergelijkbaar met de bijwerkingen die gemeld worden bij doses in het aanbevolen schema van Prevenar 13 voor kinderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, pneumokokkenvaccins, ATC-code: J07AL02.

Prevenar 13 bevat de 7 pneumokokken capsulaire polysacchariden die ook in Prevenar zitten (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus 6 additionele polysacchariden (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), alle geconjugeerd aan CRM<sub>197</sub> dragereiwit.

### Ziektelast

#### *Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar oud*

Gebaseerd op serotype surveillance in Europa uitgevoerd vóór de introductie van Prevenar, wordt geschat dat Prevenar 13 een dekking heeft van 73-100% (afhankelijk van het land) van serotypen die invasieve pneumokokkenziekten (IPD) veroorzaken bij kinderen jonger dan 5 jaar. In deze leeftijdsgroep dragen serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F en 19A voor 15,6% tot 59,7% bij aan invasieve ziekte, afhankelijk van het land, de bestudeerde tijdsperiode en het gebruik van Prevenar.

Acute otitis media (AOM) is een algemene kinderziekte met verschillende etiologieën. Bacteriën kunnen verantwoordelijk zijn voor 60-70% van de klinische episoden van AOM. *S. pneumoniae* is wereldwijd één van de meest voorkomende oorzaken van bacteriële AOM.

Geschat wordt dat Prevenar 13 een dekking geeft van 90% van de serotypen die antimicrobieel resistente IPD veroorzaken.

#### *Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar*

Bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar is de incidentie van pneumokokkenziekte laag, maar er is een grotere kans op morbiditeit en mortaliteit bij personen met onderliggende comorbiditeiten.

#### *Volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen*

Pneumonie is de meest voorkomende klinische verschijningsvorm van pneumokokkenziekte bij volwassenen.

De gemelde incidentie van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP) en IPD in Europa verschilt per land, neemt vanaf het vijftigste levensjaar toe met de jaren en is het hoogst bij mensen ≥ 65 jaar. *S. pneumoniae* is de meest voorkomende oorzaak van CAP, en is in ontwikkelde landen verantwoordelijk voor naar schatting circa 30% van alle gevallen van CAP bij volwassenen waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk is.

Bacteriële pneumonie (ongeveer 80% van de IPD-gevallen bij volwassenen), bacteriëmie zonder een focus en meningitis zijn de meest voorkomende manifestaties van IPD bij volwassenen. Uit surveillance gegevens blijkt dat na de introductie van Prevenar maar voor de introductie van Prevenar 13 in jeugd vaccinatieprogramma's de pneumokokken serotypen in Prevenar 13 verantwoordelijk kunnen zijn voor ten minste 50-76% (afhankelijk van het land) van de IPD-gevallen bij volwassenen.

Het risico op CAP en IPD bij volwassenen is ook hoger bij onderliggende chronische medische aandoeningen, met name anatomische of functionele asplenie, diabetes mellitus, astma, chronische cardiovasculaire, pulmonale, nier- of leveraandoening, en is het hoogst bij diegenen bij wie sprake is van immuunsuppressie zoals bij personen met een maligne hematologische aandoening of hiv-infectie.

#### Prevenar 13 klinische immunogeniciteitsstudies bij zuigelingen, kinderen en adolescenten

De beschermende werkzaamheid van Prevenar 13 tegen IPD is niet bestudeerd. Zoals aanbevolen door de World Health Organization (WHO) is de beoordeling van de mogelijke werkzaamheid tegen IPD bij zuigelingen en jonge kinderen gebaseerd op een vergelijking van immuunresponsen op de zeven gemeenschappelijke serotypen, aanwezig in zowel Prevenar 13 als Prevenar, waarvoor beschermende werkzaamheid is bewezen (voor werkzaamheid van Prevenar (7-valent) bij zuigelingen en kinderen, zie hieronder). Immunresponsen op de overige 6 serotypen werden ook gemeten.

#### Immuunresponsen na een drie-doses primaire zuigelingenserie

Klinische studies zijn uitgevoerd in een aantal Europese landen en in de Verenigde Staten waarbij gebruik is gemaakt van meerdere vaccinatieschema's, waaronder twee gerandomiseerde non-inferioriteitstudies (Duitsland, waar een 2, 3, 4 maanden primaire serie werd gebruikt [006] en de Verenigde Staten waar een 2, 4, 6 maanden primaire serie werd gebruikt [004]). In deze twee studies werden pneumokokken-immuunresponsen vergeleken met behulp van een aantal non-inferioriteitscriteria, waaronder het percentage proefpersonen met serum anti-polysaccharide serotype-specifiek IgG ≥ 0,35 µg/ml één maand na de primaire serie en de vergelijking van IgG geometrisch gemiddelde concentraties (ELISA GMC's); eveneens werden functionele antilichaamtiteren (OPA) tussen proefpersonen die Prevenar 13 en Prevenar kregen vergeleken. Voor de zes overige serotypen

werden deze waarden vergeleken met de laagste respons onder alle zeven gemeenschappelijke serotypen bij degenen die Prevenar kregen.

De non-inferioriteit immuneresponsvergelijkingen voor studie 006, gebaseerd op het deel van de zuigelingen dat anti-polysaccharide IgG-concentraties  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  bereikte, zijn weergegeven in Tabel 1. De resultaten voor studie 004 waren vergelijkbaar. Prevenar 13 non-inferioriteit (ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in percentage van responders bij 0,35  $\mu\text{g/ml}$  tussen de groepen was  $> -10\%$ ) werd aangetoond voor alle 7 gemeenschappelijke serotypen behalve voor serotype 6B in studie 006 en serotypen 6B en 9V in studie 004 welke het met een kleine marge niet haalden. Alle zeven gemeenschappelijke serotypen bereikten de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitscriteria voor IgG ELISA GMC's. Prevenar 13 wekte vergelijkbare, hoewel gering lagere, antilichaamniveaus op met Prevenar voor de 7 gemeenschappelijke serotypen. De klinische significantie van deze verschillen is niet bekend.

Non-inferioriteit werd bereikt voor de 6 additionele serotypen gebaseerd op het deel van de zuigelingen dat antilichaamconcentraties van  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  bereikte en vergelijking van IgG ELISA GMC's in studie 006 en werd bereikt voor 5 van de 6 serotypen, met uitzondering van serotype 3 in studie 004. Voor serotype 3 waren de percentages kinderen met serum IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  die Prevenar 13 hadden gekregen 98,2% (studie 006) en 63,5% (studie 004).

<b>Tabel 1: Vergelijking van het deel van de proefpersonen dat een pneumokokkenanti-polysaccharide IgG antilichaamconcentratie bereikten van <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> na dosis 3 van de zuigelingen series – studie 006</b>			
<b>Serotypen</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-valent Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Vershil (95% CI)</b>
<b>7-valent Prevenar serotypen</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>Additionele serotypen in Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5 – 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0 – 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8 – 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3 – 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4 – 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3 – 16,8)

\* Het serotype in Prevenar met het laagste responspercentage was 6B in studie 006 (87,1%)

Prevenar 13 wekte functionele antilichamen tegen alle 13 vaccinsertypen in studies 004 en 006 op. Voor de 7 gemeenschappelijke serotypen waren er geen verschillen tussen de groepen in het deel van de proefpersonen met OPA-titers  $\geq 1:8$ . Voor elk van de zeven gemeenschappelijke serotypen bereikten  $> 96\%$  en  $> 90\%$  van de kinderen die Prevenar 13 kregen een OPA-titer  $\geq 1:8$  één maand na de primaire serie in respectievelijk studie 006 en 004.

Voor elk van de 6 additionele serotypen wekte Prevenar 13 OPA-titers  $\geq 1:8$  bij 91,4% tot 100% van de gevaccineerden op, één maand na de primaire serie in studies 004/006. De functionele antilichaam (OPA) geometrische gemiddelde titers voor serotypen 1, 3 en 5 waren lager dan de titers voor elk van de andere additionele serotypen; de klinische relevantie van deze waarneming op beschermende werkzaamheid is onbekend.

### Immuunresponsen op een twee-doses primaire serie bij zuigelingen

De immunogeniciteit na twee doses bij zuigelingen is gedocumenteerd in vier studies. Het deel van de zuigelingen dat een pneumokokken anti-capsulaire polysaccharide IgG-concentratie  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  bereikte één maand na de tweede dosis varieerde van 79,6% tot 98,5% voor 11 van de 13 vaccinserotypen. Een kleiner deel van de zuigelingen bereikte deze drempel voor de antilichaamconcentratie voor serotype 6B (27,9% tot 57,3%) en 23F (55,8% tot 68,1%) voor alle studies met een schema met vaccinaties op 2 en 4 maanden, vergeleken met 58,4% voor serotype 6B en 68,6% voor 23F voor een studie met een schema met vaccinaties op 3 en 5 maanden. Na de booster dosis hadden alle vaccinserotypen, inclusief 6B en 23F, immuunresponsen consistent met een adequate “priming” in een twee-doses primaire serie. In een studie in het Verenigd Koninkrijk waren de functionele antilichaamresponsen (OPA) vergelijkbaar voor alle serotypen inclusief 6B en 23F in de Prevenar- en Prevenar 13-armen na de primaire serie bij 2 en 4 maanden en na de booster dosis bij een leeftijd van 12 maanden. Voor de kinderen die Prevenar 13 kregen, was het percentage responders met een OPA-titer  $\geq 1:8$  ten minste 87% na de zuigelingenserie en ten minste 93% na de booster dosis. De OPA geometrische gemiddelde titers voor serotypen 1, 3 en 5 waren lager dan de titers voor elk van de andere additionele serotypen; de klinische relevantie van deze waarneming is onbekend.

### Boosterresponsen na primaire series van twee doses en drie doses bij zuigelingen

Na de booster dosis stegen de antilichaamconcentraties ten opzichte van het pre-boosterniveau voor alle 13 serotypen. Post-booster antilichaamconcentraties waren hoger voor 12 serotypen dan de concentraties die werden behaald na de primaire zuigelingenserie. Deze waarnemingen zijn in overeenstemming met adequate priming (de inductie van immunologisch geheugen). De immuunrespons voor serotype 3 volgend op de booster dosis was niet hoger geworden dan boven de niveaus gezien na de zuigelingenvaccinatieserie; de klinische relevantie van deze observatie aangaande de inductie van serotype 3 immuun geheugen is onbekend.

Antilichaamresponsen op booster doses na de twee-doses of drie-doses primaire zuigelingenserie waren vergelijkbaar voor alle 13 vaccinserotypen.

Voor kinderen in de leeftijd van 7 maanden tot en met 5 jaar resulteerden catch-up immunisatieschema's, passend bij de leeftijd (zoals beschreven in rubriek 4.2) in niveaus van anti-capsulaire polysaccharide IgG-antilichaamresponsen op elk van de 13 serotypen die ten minste vergelijkbaar waren met die van een drie-doses primaire serie bij zuigelingen.

Antilichaampersistentie en immunologisch geheugen zijn geëvalueerd in een onderzoek bij gezonde kinderen die een enkele dosis Prevenar 13 kregen. Dit gebeurde ten minste 2 jaar nadat ze eerder waren geïmmuniseerd met ofwel 4 doses Prevenar, een zuigelingenserie van 3 doses Prevenar gevolgd door Prevenar 13 op de leeftijd van 12 maanden, of met 4 doses Prevenar 13.

De enkele dosis Prevenar 13 induceerde bij kinderen van ongeveer 3,4 jaar oud (ongeacht voorgeschiedenis van vaccinatie met Prevenar of Prevenar 13) een sterke antilichaamrespons voor zowel de 7 gemeenschappelijke serotypen als de 6 overige serotypen in Prevenar 13.

Sinds de introductie van 7-valent Prevenar in 2000 hebben gegevens van pneumokokkenziekten surveillance niet aangetoond dat de immuniteit opgewekt door Prevenar tijdens de kindertijd over de tijd is afgenomen.

### Te vroeg geboren zuigelingen

De veiligheid en immunogeniciteit van Prevenar 13 gegeven na 2, 3, 4 en 12 maanden werd beoordeeld bij ongeveer 100 premature zuigelingen (gemiddelde Estimated Gestational Age [EGA] 31 weken; bereik 26 tot 36 weken) en vergeleken met ongeveer 100 zuigelingen die voldragen werden geboren (gemiddelde EGA 39 weken; bereik 37 tot 42 weken).

De immuunresponsen bij te vroeg geboren en voldragen zuigelingen werden vergeleken met gebruikmaking van het percentage proefpersonen dat een pneumokokkenpolysaccharide IgG-bindende antilichaamconcentratie  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  bereikte, 1 maand na de zuigelingenserie. Deze benadering werd gebruikt voor immunogeniciteitsvergelijkingen van Prevenar 13 met Prevenar op basis van WHO-richtlijnen.

Meer dan 85% bereikte een pneumokokkenpolysaccharide IgG-bindende antilichaamconcentratie  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 maand na de vaccinatieserie bij zuigelingen, behalve voor serotypen 5 (71,7%), 6A (82,7%) en 6B (72,7%) in de te vroeg geboren groep. Voor deze 3 serotypen was het percentage responders onder de te vroeg geboren zuigelingen significant lager dan onder de voldragen zuigelingen. Ongeveer een maand na de dosis voor peuters was het percentage proefpersonen in elke groep dat dezelfde antilichaamconcentratiedrempel bereikte  $>97\%$ , behalve voor serotype 3 (71% bij de te vroeg geboren zuigelingen en 79% bij de voldragen zuigelingen). Het is onbekend of het immunologisch geheugen voor alle serotypen geïnduceerd wordt bij te vroeg geboren zuigelingen. In het algemeen waren de serotypespecifieke IgG GMC's lager voor te vroeg geboren dan voor voldragen zuigelingen.

Na de vaccinatieserie bij zuigelingen waren de OPA GMT's hetzelfde bij te vroeg geboren zuigelingen als bij voldragen zuigelingen, behalve voor serotype 5, welke lager was bij te vroeg geboren zuigelingen. De OPA GMT's na de peuterdosis gerelateerd aan die na de zuigelingenserie waren vergelijkbaar of lager voor 4 serotypen (4, 14, 18C en 19F) en waren statistisch significant hoger voor 6 van de 13 serotypen (1, 3, 5, 7F, 9V en 19A) bij te vroeg geboren zuigelingen in vergelijking met 10 van de 13 serotypen (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A en 23F) bij voldragen zuigelingen.

#### Kinderen (12-59 maanden) die volledig zijn geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent)

Na toediening van een enkele dosis Prevenar 13 aan kinderen (12-59 maanden) die werden beschouwd als volledig geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent) (primaire serie van 2 of 3 doses plus booster) was het aandeel dat serum-IgG-spiegels  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  en OPA-titers  $\geq 1:8$  bereikte ten minste 90%. Echter, 3 (serotype 1, 5 en 6A) van de 6 overige serotypen vertoonden een lagere IgG GMC en OPA GMT in vergelijking met kinderen die ten minste één eerdere vaccinatie met Prevenar 13 hadden gekregen. De klinische relevantie van de lagere GMC's en GMT's is op dit moment niet bekend.

#### Ongevaccineerde kinderen (12-23 maanden)

Studies met Prevenar (7-valent) bij ongevaccineerde kinderen (12 - 23 maanden) toonden aan dat 2 doses nodig waren om serum-IgG-concentraties voor 6B en 23F te bereiken die vergelijkbaar waren met die geïnduceerd via een zuigelingenserie van 3 doses.

#### Kinderen en adolescenten van 5 tot en met 17 jaar

In een open-labelonderzoek bij 592 gezonde kinderen en adolescenten inclusief diegenen met astma (17,4%) die mogelijk meer vatbaar zijn voor pneumokokkeninfectie, wekte Prevenar 13 een immuunrespons op voor alle 13 serotypen. Een eenmalige dosis Prevenar 13 was toegediend aan kinderen van 5 tot en met 10 jaar die eerder waren gevaccineerd met ten minste 1 dosis Prevenar, en aan kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin toegediend hadden gekregen.

Bij zowel de kinderen van 5 tot en met 10 jaar als de kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar was de immuunrespons op Prevenar 13 niet inferieur aan Prevenar voor de 7 gemeenschappelijke serotypen en voor Prevenar 13 voor de 6 additionele serotypen, in vergelijking met de immuunrespons na de vierde dosis bij zuigelingen gevaccineerd op een leeftijd van 2, 4, 6 en 12-15 maanden, zoals gemeten met serum IgG.

Bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar waren de OPA GMT's 1 maand na vaccinatie niet inferieur aan de OPA GMT's in de leeftijdsgroep van 5 tot en met 10 jaar voor 12 van de 13 serotypen (uitgezonderd serotype 3).

## Immuunrespons na subcutane toediening

Subcutane toediening van Prevenar 13 is geëvalueerd in een niet-vergelijkende studie bij 185 gezonde Japanse zuigelingen en kinderen die vier doses toegediend kregen toen zij 2, 4, 6 en 12-15 maanden oud waren. De studie toonde aan dat veiligheid en immunogeniciteit over het algemeen vergelijkbaar waren met waarnemingen uit studies bij intramusculaire toediening.

## Effectiviteit van Prevenar 13

### *Invasieve pneumokokkenziekte*

Data gepubliceerd door Public Health England liet zien dat vier jaar na de introductie van Prevenar als een primaire zuigelingserie van twee doses met booster dosis in het tweede levensjaar en met een opname van het vaccin van 94% er in Engeland en Wales een afname van 98% was (95% BI 95; 99) van door de 7 vaccinserotypen veroorzaakte ziekte. Vier jaar na de overstap naar Prevenar 13 varieerde de verdere daling van de incidentie van IPD als gevolg van de 7 serotypen in Prevenar vervolgens van 76% bij kinderen jonger dan 2 jaar tot 91% bij kinderen in de leeftijd van 5-14 jaar. Tabel 2 toont de serotype-specifieke dalingen voor elk van de 5 additionele serotypen in Prevenar 13 (er werden geen gevallen van IPD van het serotype 5 waargenomen) per leeftijdsgroep. Deze dalingen varieerden van 68% (serotype 3) tot 100% (serotype 6A) bij kinderen jonger dan 5 jaar. In oudere leeftijdsgroepen die niet met Prevenar 13 waren gevaccineerd, werden eveneens significante dalingen in de incidentie waargenomen (indirect effect).

<b>Tabel 2: Aantal serotype-specifieke gevallen en dalingen van de incidentie van IPD in 2013/2014 vergeleken met 2008/2009-2009/2010 (2008/2010), per leeftijdsgroep, in Engeland en Wales</b>									
	<b>&lt; 5 jaar</b>			<b>5 t/m 64 jaar</b>			<b>≥ 65 jaar</b>		
	2008-2010 <sup>§</sup>	2013/2014 <sup>§</sup>	% Daling incidentie (95% CI*)	2008-2010 <sup>§</sup>	2013/2014 <sup>§</sup>	% Daling incidentie (95% CI*)	2008-2010 <sup>§</sup>	2013/2014 <sup>§</sup>	% Daling incidentie (95% CI*)
<b>Additionele serotypen die worden gedekt door 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%)**

- § Gecorrigeerd voor het aantal geserotypeerde monsters, ontbrekende leeftijd, noemer vergeleken met 2009/2010 en voor de trend in de totale invasieve pneumokokkenziekte tot 2009/2010 (waarna geen trendcorrectie werd toegepast).
- \* 95%-BI bepaald op basis van een poissonverdeling met overdispersieparameter 2,1, gemodelleerd op data van alle IPD-gegevens van 2000-2006 voorafgaand aan de introductie van Prevenar.
- \*\*  $p < 0,005$  voor de dekking van 6A waarbij  $p = 0,002$

### *Otitis media (OM)*

In een gepubliceerd onderzoek uitgevoerd in Israël, waarin gebruik werd gemaakt van een primaire serie van 2 doses plus booster dosis in het tweede levensjaar, werd het effect van Prevenar 13 op OM gedocumenteerd in een populatie-gebaseerd, actief surveillancesysteem, waar Israëlische kinderen jonger dan 2 jaar met OM een kweek van vocht uit het middenoor werd afgenomen via tympanocentese.

Na de introductie van Prevenar en vervolgens Prevenar 13 daalde de incidentie van 2,1 naar 0,1 gevallen per 1.000 kinderen (95%) voor wat betreft de Prevenar-serotypen plus serotype 6A en nam de incidentie af van 0,9 naar 0,1 gevallen per 1.000 kinderen (89%) voor wat betreft de additionele serotypen 1, 3, 5, 7F en 19A in Prevenar 13. De algemene incidentie van pneumokokken-OM op jaarbasis nam af van 9,6 naar 2,1 gevallen per 1.000 kinderen (78%) tussen juli 2004 (vóór de introductie van Prevenar) en juni 2013 (na de introductie van Prevenar 13).

### *Pneumonie*

In een observationeel multicenteronderzoek in Frankrijk, waarin de perioden voor en na de overstap van Prevenar naar Prevenar 13 werden vergeleken, nam op eerstehulpafdelingen het totale aantal gevallen van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP) bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 15 jaar met 16% (van 2.060 naar 1.725 gevallen) af. De dalingen bedroegen 53% (van 167 naar 79 gevallen) ( $p < 0,001$ ) voor gevallen van CAP met pleurale effusie en 63% (van 64 naar 24 gevallen) ( $p < 0,001$ ) voor microbiologisch bevestigde gevallen van door pneumokokken veroorzaakte CAP. In het tweede jaar na de introductie van Prevenar 13 nam het totale aantal CAP-gevallen, als gevolg van de 6 additionele vaccinsertypen in Prevenar 13, af van 27 naar 7 isolaten (74%).

De afname van pneumoniegevallen ongeacht de oorzaak was het meest uitgesproken in de jongere gevaccineerde leeftijdsgroepen met een afname van respectievelijk 31,8% (van 757 naar 516 gevallen) en 16,6% (van 833 naar 695 gevallen) in de leeftijdsgroepen  $< 2$  jaar en 2 tot en met 5 jaar. De incidentie bij de oudere, overwegend niet-gevaccineerde kinderen ( $> 5$  jaar) veranderde niet in de loop van het onderzoek.

In een lopend surveillancesysteem (2004 tot en met 2013) werd de impact van Prevenar en vervolgens Prevenar 13 op CAP gedocumenteerd bij kinderen jonger dan 5 jaar in het zuiden van Israël die werden behandeld met een primaire serie met twee doses met een booster dosis in het tweede levensjaar. Na de introductie van Prevenar 13 namen het aantal poliklinische bezoeken en het aantal ziekenhuisopnames wegens alveolaire CAP af met respectievelijk 68% (95% BI 73; 61) en 32% (95% BI 39; 22) in vergelijking met de periode voordat Prevenar werd geïntroduceerd.

### Effect op nasofaryngeaal dragerschap

Bij een surveillance studie in Frankrijk waarbij kinderen verschijnselen van een acute middenoorontsteking vertoonden, zijn veranderingen van nasofaryngeaal (NP) dragerschap van pneumokokkensertypen geëvalueerd na introductie van Prevenar (7-valent) en vervolgens Prevenar 13. Prevenar 13 reduceerde significant het NP dragerschap van de 6 additionele serotypen (en serotype 6C) gecombineerd en de individuele serotypen 6C, 7F, 19A in vergelijking met Prevenar. Een reductie in dragerschap werd ook gezien bij serotype 3 (2,5% vs. 1,1%;  $p=0,1$ ). Er werd geen dragerschap van serotypen 1 en 5 waargenomen.

Het effect van vaccinatie met het pneumokokkenconjugaat op nasofaryngeaal dragerschap werd bestudeerd in een gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij kinderen van 2, 4, 6 en 12 maanden oud in Israël hetzij Prevenar 13 hetzij Prevenar (7-valent) ontvingen. Prevenar 13 reduceerde significant de nieuw geïdentificeerde NP acquisitie van de 6 additionele serotypen (en serotype 6C) gecombineerd en van individuele serotypen 1, 6A, 6C, 7F, 19A in vergelijking met Prevenar. Er werd geen reductie gezien bij serotype 3 en bij serotype 5 was de kolonisatie te zeldzaam om de impact te kunnen beoordelen. Voor 6 van de overgebleven 7 normale serotypen werden vergelijkbare aantallen van NP acquisitie waargenomen in beide vaccingroepen; voor serotype 19F werd een significante reductie waargenomen.

In dit onderzoek werden verminderingen gedocumenteerd van *S. pneumoniae* serotypen 19A, 19F en 6A die niet gevoelig waren voor een aantal antibiotica. De verminderingen lopen uiteen tussen 34% en 62%, afhankelijk van serotype en antibioticum.

### Prevenar (7-valent vaccin) beschermingswerkzaamheid bij zuigelingen en kinderen

De werkzaamheid van 7-valent Prevenar is geëvalueerd in twee belangrijke studies – de “Northern California Kaiser Permanente” (NCKP) studie en de “Finnish Otitis Media” (FinOM) studie. Beide studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde studies waarbij zuigelingen werden gerandomiseerd naar toediening van ofwel Prevenar ofwel een controlevaccin (NCKP, meningokokken serogroep C CRM-conjugaat [MnCC] vaccin; FinOM, hepatitis B-vaccin) in een vierdoses serie op een leeftijd van 2, 4, 6, en 12-15 maanden. De resultaten van de werkzaamheid in deze studies (voor invasieve pneumokokkenziekte, pneumonie en acute otitis media) staan hieronder weergegeven (Tabel 3).

<b>Tabel 3: Samenvatting van de werkzaamheid van 7-valent Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Vaccin-serotype IPD <sup>3</sup>	30.258	97%	85 – 100
NCKP: Klinische pneumonie met abnormale röntgenfoto van de borst	23.746	35%	4 – 56
NCKP: Acute Otitis Media (AOM) <sup>4</sup>	23.746		
Totaal aantal episodes		7%	4 – 10
Terugkerende AOM (3 episodes in 6 maanden, of 4 episodes in 1 jaar)		9%	3 – 15
Terugkerende AOM (5 episodes in 6 maanden, of 6 episodes in 1 jaar)		23%	7 – 36
Plaatsing van een trommelvliesbuisje		20%	2 – 35
FinOM: AOM	1.662		
Totaal aantal episodes		6%	-4 – 16
Alle pneumokokken AOM		34%	21 – 45
Vaccin-serotype AOM		57%	44 – 67
<sup>1</sup> Per protocol			
<sup>2</sup> Vaccinwerkzaamheid			
<sup>3</sup> Oktober 1995 tot 20 april 1999			
<sup>4</sup> Oktober 1995 tot 30 april 1998			

### Effectiviteit van Prevenar (7-valent)

De effectiviteit (zowel direct als indirect effect) van 7-valent Prevenar tegen pneumokokkenziekte is geëvalueerd in immunisatieprogramma's met zowel drie-doses als twee-doses primaire zuigelingenseries, alle met booster-doses (Tabel 4). Na wijdverbreid gebruik van Prevenar is de incidentie van IPD consistent en substantieel gedaald.

Gebruikmakend van de screeningmethode betroffen schattingen van serotype-specifieke effectiviteit voor 2 doses onder de leeftijd van 1 jaar in het VK respectievelijk 66% (-29 – 91%) en 100% (25 – 100%) voor serotype 6B en 23F.

<b>Tabel 4: Samenvatting van werkzaamheid van 7-valent Prevenar voor invasieve pneumokokkenziekte</b>			
<b>Land (jaar van introductie)</b>	<b>Aanbevolen schema</b>	<b>Ziektevermindering, %</b>	<b>95% CI</b>
VK (Engeland & Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 maanden	Vaccin serotypen: Twee doses onder de leeftijd van 1 jaar: 85%	49 – 95%
VS (2000)	2, 4, 6, + 12 – 15 maanden	Vaccin serotypen: 98%	97 – 99%
Kinderen <5 <sup>2</sup>		Alle serotypen: 77%	73 – 79%
Personen ≥65 <sup>3</sup>		Vaccin serotypen: 76%	nvt
		Alle serotypen: 38%	nvt
Canada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 maanden	Alle serotypen: 73%	nvt
		Vaccin serotypen: 2-doses zuigelingenserie: 99%	92 - 100%
		Volledig schema: 100%	82 - 100%

<sup>1</sup> Kinderen < 2 jaar. Berekende vaccineffectiviteit vanaf juni 2008 (Broome-methode).  
<sup>2</sup> 2005 data.  
<sup>3</sup> 2004 data.  
<sup>4</sup> Kinderen < 5 jaar. Januari 2005 tot december 2007. Volledige werkzaamheid voor routine 2+1 schema nog niet beschikbaar.

#### *Acute otitis media*

Effectiviteit van Prevenar in een 3+1 schema is ook waargenomen voor acute otitis media en pneumonie sinds de introductie in een nationaal immunisatieprogramma. In een retrospectieve evaluatie van een grote verzekeringsdatabase in de Verenigde Staten, waren AOM bezoeken verminderd met 42,7% (95% CI, 42,4 – 43,1%) en voorschriften voor AOM met 41,9% bij kinderen jonger dan 2 jaar, vergeleken met een baseline van voor registratie (2004 versus 1997-1999). In een vergelijkbare analyse waren ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken voor pneumonie door alle oorzaken verminderd met respectievelijk 52,4% en 41,1%. Voor gebeurtenissen specifiek geïdentificeerd als pneumokokken pneumonie was de waargenomen afname in ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken respectievelijk 57,6% en 46,9%, bij kinderen jonger dan 2 jaar oud, vergeleken met een baseline van voor registratie (2004 versus 1997-1999). Hoewel een direct oorzaak-en-gevolg niet kan worden vastgesteld middels dit type observationele analyses, suggereren deze bevindingen dat Prevenar een belangrijke rol speelt in het verminderen van de last van mucosale ziekten (AOM en pneumonie) in de “target” populatie.

#### Studie naar de werkzaamheid bij volwassenen van 65 jaar en ouder

De werkzaamheid tegen vaccintype (VT) pneumokokken-CAP en IPD is beoordeeld in een grootschalige gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) in Nederland. Personen van 65 jaar en ouder (n=84.496) kregen een enkele vaccinatie met Prevenar 13 of placebo in een 1:1 randomisatie.

In de CAPiTA-studie werden vrijwilligers ≥ 65 jaar opgenomen van wie de demografische eigenschappen en gezondheidskenmerken kunnen afwijken van die van personen die zich in de praktijk laten vaccineren.

Een eerste episode van in het ziekenhuis door een thoraxröntgenfoto bevestigde pneumonie werd vastgesteld bij ongeveer 2% van deze populatie (n=1.814 personen), waarvan 329 gevallen bevestigd werden als pneumokokken-CAP en 182 gevallen VT pneumokokken-CAP waren in de per-protocol- en aangepaste intent-to-treat (mITT)-populaties.

De werkzaamheid werd aangetoond voor de primaire en secundaire eindpunten in de per-protocolpopulatie (Tabel 5).

<b>Tabel 5: Vaccinwerkzaamheid (VW) voor de primaire en secundaire eindpunten van de CAPiTA-studie (per-protocolpopulatie)</b>					
Werkzaamheidseindpunt	Gevallen			VW (%) (95,2% BI)	p-waarde
	Totaal	Prevenar 13- groep	Placebo- groep		
<i>Primair eindpunt</i>					
<b>Eerste episode van bevestigde VT pneumokokken-CAP</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Secundaire eindpunten</i>					
<b>Eerste episode van bevestigde NB/NI<sup>1</sup> vaccintype pneumokokken-CAP</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Eerste episode van VT-IPD<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> NB/NI – niet-bacteriëmisch/niet-invasief <sup>2</sup> VT-IPD – vaccintype invasieve pneumokokkenziekte					

De beschermende werking tegen een eerste episode van VT pneumokokken-CAP, NB/NI VT pneumokokken-CAP en VT-IPD hield aan gedurende de volledige studie van vier jaar.

De studie was niet opgezet om de werkzaamheid in subgroepen aan te tonen. Het aantal proefpersonen  $\geq 85$  jaar was niet voldoende om de werkzaamheid in deze leeftijdsgroep aan te tonen.

Er werd een post-hocanalyse gebruikt om de volgende uitkomsten voor de volksgezondheid tegen klinische CAP te schatten (zoals omschreven in de CAPiTA-studie en gebaseerd op klinische bevindingen ongeacht radiologisch infiltraat of etiologische bevestiging): vaccinwerkzaamheid (VW), daling van de incidentiecijfers (IRR, *Incidence Rate Reduction*) en het aantal mensen dat gevaccineerd moet worden om één bepaalde gebeurtenis te voorkomen (NNV, *Number Needed to Vaccinate*) (Tabel 6).

IRR, ook wel genoemd incidentie van door vaccinatie te voorkomen ziekten, is het aantal gevallen door vaccinatie te voorkomen ziekten per 100.000 persoonsjaren observatie.

In Tabel 6 is NNV een maat voor het kwantificeren van het aantal mensen dat gevaccineerd moet worden om één klinisch geval van CAP te voorkomen.

<b>Tabel 6: Vaccinwerkzaamheid (VW) tegen klinische CAP*</b>							
	Episodes		Vaccinwerkzaamheid <sup>1</sup> % (95% BI) (1-zijdige p-waarde)	Incidentie per 100.000 persoonsjaren observatie		Daling incidentie- cijfer <sup>2</sup> (95% BI)	NNV <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse van alle episodes	1.375	1.495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analyse van eerste episode	1.126	1.214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Patiënten met ten minste 2 van de volgende verschijnselen: hoesten; purulent sputum, temperatuur  $>38^{\circ}\text{C}$  of  $<36,1^{\circ}\text{C}$ ; pneumonie (auscultatorische bevindingen); leukocytose; C-reactieve proteïnewaarde hoger dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde; hypoxemie met een partiële zuurstofdruk  $<60$  mm Hg terwijl kamerlucht wordt ingeademd.

<sup>1</sup> Een Poisson regressiemodel met willekeurige effecten werd gebruikt om de VW te berekenen.

<sup>2</sup> Per 100.000 persoonsjaren observatie. IRR wordt berekend als de incidentie in de placebogroep minus de incidentie

in de vaccingroep, en was rekenkundig gelijkwaardig aan de VW × de incidentie in de placebogroep.  
<sup>3</sup> Gebaseerd op een 5-jarige beschermingsduur. NNV is geen percentage maar geeft het aantal gevallen aan dat voorkomen wordt voor een bepaald aantal gevaccineerde personen. NNV omvat ook de duur van het onderzoek of de beschermingsduur en wordt berekend als 1 gedeeld door het product van de IRR en de beschermingsduur (of de duur van het onderzoek) (=1/(IRR × duur).

### Immunogeniciteitsonderzoek bij volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen

Bij volwassenen is geen drempel vastgesteld voor de antilichaamconcentratie voor de serotypespecifieke pneumokokkenpolysaccharide IgG-binding die bescherming geeft. In alle klinische hoofdonderzoeken werd een serotypespecifieke opsonofagocytoseproef (OPA) als surrogaat gebruikt voor de bepaling van de potentiële effectiviteit tegen invasieve pneumokokkenziekte en pneumonie. De OPA geometrisch gemiddelde titers (GMT's) gemeten 1 maand na elke vaccinatie, werden berekend. De OPA-titers zijn uitgedrukt als het omgekeerd evenredige van de hoogste serumverdunding die de overleving van de pneumokokken met ten minste 50% reduceert.

De hoofdonderzoeken voor Prevenar 13 werden opgezet om aan te tonen dat de functionele OPA-antilichaamrespons voor de 13 serotypen niet-inferieur zijn en voor sommige serotypen superieur aan de 12 serotypen die Prevenar 13 gemeenschappelijk heeft met het geregistreerde 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] een maand na toediening van het vaccin. De respons op serotype 6A, dat uniek is voor Prevenar 13, werd aangetoond door een 4-voudige toename van de specifieke OPA-titer boven het niveau van voor de immunisatie.

In Europa en de VS werden vijf klinische studies naar de immunogeniciteit van Prevenar 13 in verschillende leeftijdsgroepen tussen 18 en 95 jaar verricht. Uit klinische studies met Prevenar 13 zijn momenteel immunogeniciteitsdata van Prevenar 13 bekend bij volwassenen van 18 jaar en ouder, onder wie volwassenen van 65 jaar en ouder die 5 jaar voor het onderzoek waren gevaccineerd met een of meer doses van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. Elke studie omvatte gezonde en immunocompetente volwassenen met stabiele onderliggende aandoeningen waarvan bekend is dat zij predisponerend zijn voor pneumokokkeninfectie (bijvoorbeeld chronische cardiovasculaire aandoeningen, chronische longaandoeningen inclusief astma, nieraandoeningen, diabetes mellitus, chronische leveraandoeningen inclusief leveraandoeningen door alcohol) en volwassenen met risicofactoren zoals roken en alcoholmisbruik.

De immunogeniciteit en veiligheid van Prevenar 13 zijn aangetoond bij volwassenen van 18 jaar en ouder met inbegrip van personen die eerder waren gevaccineerd met een pneumokokkenpolysaccharidevaccin.

#### *Volwassenen, niet eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin*

In een head-to-head, vergelijkend onderzoek bij volwassenen van 60-64 jaar kregen de proefpersonen een enkele dosis van Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. In hetzelfde onderzoek kreeg een andere groep volwassenen van 50-59 jaar oud en een andere groep volwassenen van 18-49 jaar oud een enkele dosis Prevenar 13.

In tabel 7 worden de OPA GMT's 1 maand na vaccinatie bij 60-64-jarigen die een enkele dosis van Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen vergeleken met de OPA GMT's bij 50-59-jarigen die een enkele dosis Prevenar 13 kregen.

**Tabel 7: OPA GMT's bij volwassenen van 60-64 jaar die Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (PPSV23) kregen en volwassenen van 50-59 jaar die Prevenar 13 kregen<sup>a,b,c</sup>**

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

<sup>a</sup> Niet-inferioriteit werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 0,5.

<sup>b</sup> Statistisch significant hogere respons werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 1.

<sup>c</sup> Voor serotype 6A<sup>†</sup>, uniek voor Prevenar 13, werd een statistisch significant hogere respons vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor de GMR hoger was dan 2.

Bij volwassenen van 60-64 jaar waren de OPA GMT's voor Prevenar 13 niet-inferieur aan de OPA GMT's teweeggebracht door het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin voor de twaalf serotypen die beide vaccins gemeenschappelijk hebben. Voor 9 serotypen werd aangetoond dat de OPA-titers statistisch significant hoger waren bij personen die Prevenar 13 kregen.

Bij volwassenen van 50-59 jaar waren de OPA GMT's voor alle 13 serotypen van Prevenar 13 niet-inferieur aan de responsen op Prevenar 13 bij volwassenen van 60-64 jaar. Voor 9 serotypen waren de immuunresponsen afhankelijk van de leeftijd: volwassenen in de groep tussen 50-59 jaar hadden statistisch significant hogere responsen dan volwassenen van 60-64 jaar.

Bij alle volwassenen van 50 jaar en ouder die een enkele dosis Prevenar 13 kregen, waren de OPA-titers voor serotype 6A significant hoger dan bij volwassenen van 60 jaar en ouder die een enkele dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen.

Een jaar na vaccinatie met Prevenar 13 waren de OPA-titers afgenomen ten opzichte van een maand na vaccinatie; de OPA-titers waren voor alle serotypen echter nog steeds hoger dan op baseline:

	OPA GMT-niveaus op baseline	OPA GMT-niveaus 1 jaar na Prevenar 13
Volwassenen 50-59 jaar die niet eerder gevaccineerd waren met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	5 tot 45	20 tot 1.234
Volwassenen 60-64 jaar die niet eerder gevaccineerd waren met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	5 tot 37	19 tot 733

Tabel 8 toont OPA GMT's aan 1 maand na een enkelvoudige dosis Prevenar 13 bij personen van 18-49 jaar oud, vergeleken met personen van 60-64 jaar oud.

<b>Tabel 8: OPA GMT's bij volwassenen van 18-49 jaar oud en van 60-64 jaar oud die Prevenar 13<sup>a,b</sup> kregen</b>				
	<b>18-49 jaar N=836-866</b>	<b>60-64 jaar N=359-404</b>	<b>18-49 jaar vergeleken met 60-64 jaar</b>	
<b>Serotype</b>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMR	(95% CI <sup>c</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

<sup>a</sup> Niet-inferioriteit werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 0,5.

<sup>b</sup> Statistisch significant hogere respons werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 1.

<sup>c</sup> De betrouwbaarheidsintervallen (CI) voor de ratio zijn inverse transformaties van een betrouwbaarheidsinterval op basis van de Student-t-verdeling voor het gemiddelde verschil van de logaritmen van de metingen.

Bij volwassenen van 18-49 jaar waren de OPA GMT's voor alle 13 serotypen in Prevenar 13 niet-inferieur aan de responsen op Prevenar 13 bij volwassenen van 60-64 jaar.

Eén jaar na vaccinatie met Prevenar 13 waren de OPA-titers afgenomen vergeleken met één maand na vaccinatie, maar de OPA-titers voor alle serotypen bleven hoger dan de niveaus op baseline.

	OPA GMT niveaus op baseline	OPA GMT niveaus één jaar na Prevenar 13
Volwassenen van 18-49 jaar, niet eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	5 tot 186	23 tot 2.948

*Volwassenen, eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin*

De immuunresponsen voor Prevenar 13 en 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin werden vergeleken in een head-to-head onderzoek bij volwassenen van 70 jaar en ouder die ten minste 5 jaar voor de onderzoeksvaccinatie een enkele dosis pneumokokkenpolysaccharidevaccin hadden gekregen.

In tabel 9 worden de OPA GMT's 1 maand na vaccinatie vergeleken bij met pneumokokkenpolysaccharidevaccin geïmmuniseerde volwassenen van 70 jaar en ouder die een enkele dosis van Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen.

**Tabel 9: OPA GMT's bij met pneumokokkenpolysaccharidevaccin geïmmuniseerde volwassenen  $\geq 70$  jaar, die Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (PPSV23) kregen<sup>a,b,c</sup>**

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

<sup>a</sup> Niet-inferioriteit werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 0,5.

<sup>b</sup> Statistisch significant hogere respons werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 1.

<sup>c</sup> Voor serotype 6A<sup>†</sup>, uniek voor Prevenar 13, werd een statistisch significant hogere respons vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor de GMR hoger was dan 2.

Bij volwassenen die ten minste 5 jaar voor het klinisch onderzoek gevaccineerd waren met pneumokokkenpolysaccharidevaccin waren de OPA GMT's voor Prevenar 13 niet-inferieur aan de responsen op het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin voor de 12 serotypen die beide vaccins gemeenschappelijk hebben. Bovendien werden in dit onderzoek statistisch significant hogere OPA GMT's aangetoond voor 10 van de 12 gemeenschappelijke serotypes. De immuunresponsen voor serotype 6A waren statistisch significant hoger na vaccinatie met Prevenar 13 dan na 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin.

Een jaar na vaccinatie met Prevenar 13 in volwassenen van 70 jaar en ouder die ten minste 5 jaar voor het onderzoek met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin gevaccineerd waren, waren de OPA-titers afgenomen ten opzichte van een maand na vaccinatie. De OPA-titers waren voor alle serotypen echter nog steeds hoger dan op baseline:

	OPA GMT-niveaus op baseline	OPA GMT-niveaus 1 jaar na Prevenar 13
Volwassenen $\geq 70$ jaar, ten minste 5 jaar voor het onderzoek gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	9 tot 122	18 tot 381

#### Immuunresponsen in speciale populaties

Voor personen met de hieronder beschreven aandoeningen geldt een verhoogd risico op pneumokokkenziekte. De klinische relevantie van de antilichaamspiegels veroorzaakt door Prevenar 13 in deze speciale populaties is onbekend.

#### *Sikkelcelziekte*

Een open-label eenarmige studie in Frankrijk, Italië, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten, Libanon, Egypte en Saoedi-Arabië met 2 doses Prevenar 13, 6 maanden na elkaar gegeven, werd

uitgevoerd onder 158 kinderen en adolescenten  $\geq 6$  tot  $< 18$  jaar met sikkelcelziekte die ten minste 6 maanden voorafgaand aan inclusie waren gevaccineerd met een of meerdere doses 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. Na de eerste vaccinatie veroorzaakte Prevenar 13 antilichaamspiegels gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's die statistisch significant hoger waren dan de spiegels voorafgaand aan vaccinatie. Na de tweede dosis waren de immunoresponsen vergelijkbaar met die na de eerste dosis. Een jaar na de tweede dosis waren de antilichaamspiegels, gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's, hoger dan de spiegels voorafgaand aan de eerste dosis Prevenar 13, behalve voor de IgG GMC's voor serotypen 3 en 5 die numeriek vergelijkbaar waren.

#### *Aanvullende Prevenar (7-valent) immunogeniciteitsgegevens: kinderen met sikkelcelziekte*

De immunogeniciteit van Prevenar is onderzocht in een open-label, multicenter studie onder 49 zuigelingen met sikkelcelziekte. De kinderen werden gevaccineerd met Prevenar (3 doses met een maand tussen de doses vanaf de leeftijd van 2 maanden) en 46 van deze kinderen kregen ook een 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin op de leeftijd van 15-18 maanden. Na de eerste immunisatie had 95,6% van de proefpersonen antilichaamniveaus van ten minste 0,35  $\mu\text{g/ml}$  voor alle zeven serotypen die in Prevenar aanwezig zijn. Er werd een significante stijging gezien in de concentraties van antilichamen tegen de zeven serotypen na de polysaccharidevaccinatie, wat suggereert dat het immunologisch geheugen goed tot stand gekomen was.

#### *Hiv-infectie*

##### *Kinderen en volwassenen niet eerder gevaccineerd met een pneumokokkenvaccin*

Hiv-geïnfecteerde kinderen en volwassenen met  $\text{CD4} \geq 200$  cellen/ $\mu\text{l}$  (gemiddeld 717,0 cellen/ $\mu\text{l}$ ), virusaantal  $< 50.000$  kopieën/ml (gemiddeld 2090,0 kopieën/ml), vrij van actieve aids-gerelateerde ziekte en niet eerder gevaccineerd met een pneumokokkenvaccin, ontvingen 3 doses Prevenar 13. In navolging van de algemene aanbevelingen werd vervolgens een enkele dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin toegediend. De vaccins werden met intervallen van 1 maand toegediend. De immunoresponsen werden bij 259-270 evalueerbare proefpersonen bepaald ongeveer 1 maand na elke vaccindosis. Na de eerste dosis veroorzaakte Prevenar 13 antilichaamspiegels, gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's, die statistisch significant hoger waren dan de spiegels voorafgaand aan vaccinatie. Na de tweede en derde dosis Prevenar 13 waren de immunoresponsen vergelijkbaar met of hoger dan die na de eerste dosis.

##### *Volwassenen eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin*

Hiv-geïnfecteerde volwassenen  $\geq 18$  jaar oud met  $\text{CD4} \geq 200$  cellen/ $\mu\text{l}$  (gemiddeld 609,1 cellen/ $\mu\text{l}$ ) en virusaantal  $< 50.000$  kopieën/ml (gemiddeld 330,6 kopieën/ml), die vrij waren van actieve aids-gerelateerde ziekte, en die ten minste 6 maanden voorafgaand aan inclusie waren gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin, kregen 3 doses Prevenar 13 toegediend, bij inclusie, 6 maanden en 12 maanden na de eerste dosis Prevenar 13. De immunoresponsen werden beoordeeld bij 231-255 beoordeelbare proefpersonen, ongeveer 1 maand na elke dosis Prevenar 13.

Na de eerste dosis veroorzaakte Prevenar 13 antilichaamresponsen, gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's, die statistisch significant hoger waren dan de spiegels voorafgaand aan vaccinatie. Na de tweede en derde dosis Prevenar 13 waren de immunoresponsen vergelijkbaar met of hoger dan die na de eerste dosis. In de studie hadden 162 proefpersonen een eerdere dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin ontvangen, 143 proefpersonen 2 eerdere doses en 26 proefpersonen meer dan 2 eerdere doses 23-valent polysaccharidevaccin. De proefpersonen die twee of meer eerdere doses 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen, vertoonden een immunorespons die vergelijkbaar was met die van proefpersonen die één eerdere dosis kregen.

#### *Hematopoëtische stamceltransplantatie*

Kinderen en volwassenen met een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) op een leeftijd van  $\geq 2$  jaar oud met volledige hematologische remissie van onderliggende ziekte of met zeer goede gedeeltelijke remissie in geval van lymfoom en myeloom, ontvingen drie doses Prevenar 13 met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis werd 3 tot 6 maanden na HSCT toegediend. Een vierde (booster) dosis Prevenar 13 werd 6 maanden na de derde dosis toegediend. In

navolging van de algemene aanbevelingen werd een enkele dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin toegediend 1 maand na de vierde dosis Prevenar 13. De immuunresponsen zoals gemeten met IgG GMC's werden bij 168-211 evalueerbare proefpersonen bepaald ongeveer 1 maand na vaccinatie. Prevenar 13 veroorzaakte verhoogde antilichaamspiegels na elke dosis Prevenar 13. De immuunresponsen na de vierde dosis Prevenar 13 waren voor alle serotypen significant verhoogd vergeleken met na de derde dosis. Functionele antilichaamtiteren (OPA titers) zijn niet gemeten in deze studie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, lokale tolerantie en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Barnsteenzuur  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml suspensie voor injectie in een injectieflacon (Type I glas) met een latexvrije grijze stop van chloorbutylrubber en afgesloten met een aluminium flip-off-sluiting en een polypropyleen flip-off-beschermdopje.

Verpakkingsgroottes van 1, 5, 10, 25 en 50.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijderen en andere instructies**

Tijdens opslag kan een witte neerslag en een helder supernatant worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

Het vaccin moet goed worden geschud om een homogene, witte suspensie te verkrijgen en moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en/of een verandering in het fysieke voorkomen. Niet gebruiken als de inhoud er anders uitziet.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

#### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 december 2009  
Datum van laatste verlenging: 18 september 2014

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prevenar 13 suspensie voor injectie in een meervoudige dosis container.  
Pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

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

<sup>1</sup>Geconjugeerd aan het dragereiwit CRM<sub>197</sub>, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat.

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 32 µg dragereiwit CRM<sub>197</sub> en 0,125 mg aluminium.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Dit is een meervoudige dosis presentatie. Zie rubriek 6.5 voor het aantal doses per container.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een meervoudige dosis container (4 doses).  
Het vaccin is een homogene witte suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij zuigelingen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 weken tot en met 17 jaar.

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij volwassenen  $\geq$  18 jaar en ouderen.

Zie de rubrieken 4.4 en 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke pneumokokkenserotypen.

Het gebruik van Prevenar 13 dient te worden bepaald op basis van officiële aanbevelingen waarbij rekening wordt gehouden met zowel het risico op invasieve ziekten en pneumonie in verschillende

leeftijdsgroepen en onderliggende comorbiditeiten als met de variabiliteit van de epidemiologie van serotypen in verschillende geografische gebieden.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De immunisatieschema's voor Prevenar 13 dienen gebaseerd te zijn op officiële aanbevelingen.

### Dosering

#### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

Het wordt aanbevolen dat zuigelingen die een eerste dosis Prevenar 13 krijgen het vaccinatieschema met Prevenar 13 afmaken.

#### Zuigelingen van 6 weken - 6 maanden

##### *Drie-doses primaire serie*

De aanbevolen immunisatieserie bestaat uit vier doses, elk van 0,5 ml. De primaire zuigelingenserie bestaat uit drie doses, de eerste dosis gewoonlijk gegeven op de leeftijd van 2 maanden en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis mag ook al bij zes weken worden gegeven. De vierde (booster) dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden.

##### *Twee-doses primaire serie*

Als Prevenar 13 wordt toegediend als onderdeel van een routinematig immunisatieprogramma voor zuigelingen, kan ook een schema dat bestaat uit 3 doses, elk van 0,5 ml, worden gegeven. De eerste dosis kan worden toegediend vanaf een leeftijd van 2 maanden met een tweede dosis 2 maanden later. De derde (booster) dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden (zie rubriek 5.1).

#### Te vroeg geboren zuigelingen (zwangerschap < 37 weken)

Bij te vroeg geboren zuigelingen bestaat de aanbevolen immunisatieserie uit vier doses, elk van 0,5 ml. De primaire serie voor zuigelingen bestaat uit drie doses, waarbij de eerste dosis wordt gegeven op de leeftijd van 2 maanden en er een interval van ten minste 1 maand tussen de doses wordt toegepast. De eerste dosis mag al bij zes weken worden gegeven. De vierde (booster) dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### Ongevaccineerde zuigelingen en kinderen $\geq$ 7 maanden

##### *Zuigelingen van 7 - 11 maanden*

Twee doses, elk van 0,5 ml, met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een derde dosis wordt aanbevolen in het tweede levensjaar.

##### *Kinderen van 12 - 23 maanden*

Twee doses, elk van 0,5 ml, met een interval van ten minste 2 maanden tussen de doses (zie rubriek 5.1).

##### *Kinderen en adolescenten van 2 - 17 jaar*

Eén enkele dosis van 0,5 ml.

#### Prevenar 13 vaccinatieschema voor zuigelingen en kinderen voorheen gevaccineerd met Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F)

Prevenar 13 bevat dezelfde 7 serotypen als Prevenar en gebruikt hetzelfde dragereiwit CRM<sub>197</sub>.

Zuigelingen en kinderen die de immunisatie zijn begonnen met Prevenar kunnen op elk moment in het schema overstappen op Prevenar 13.

### *Jonge kinderen (12 - 59 maanden) die volledig zijn geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent)*

Jonge kinderen die als volledig geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent) worden beschouwd, dienen één dosis van 0,5 ml Prevenar 13 te krijgen om immuunresponsen teweeg te brengen op de 6 overige serotypen. Deze dosis Prevenar 13 dient ten minste 8 weken na de laatste dosis Prevenar (7-valent) te worden toegediend (zie rubriek 5.1).

### *Kinderen en adolescenten van 5 - 17 jaar*

Kinderen van 5 tot en met 17 jaar mogen één dosis Prevenar 13 toegediend krijgen indien zij eerder zijn gevaccineerd met een of meer doses Prevenar. Deze dosis Prevenar 13 moet worden toegediend ten minste 8 weken na de laatste dosis Prevenar (7-valent) (zie rubriek 5.1).

### Volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen

Eén enkele dosis.

De noodzaak van revaccinatie met een volgende dosis Prevenar 13 is niet vastgesteld.

Als het gebruik van een 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin zinvol wordt geacht, dient eerst Prevenar 13 gegeven te worden, ongeacht de eerdere pneumokokkenvaccinatiestatus (zie de rubrieken 4.5 en 5.1).

### Speciale populaties

Personen die onderliggende aandoeningen hebben waardoor ze gevoelig zijn voor invasieve pneumokokkenziekte (zoals sikkelcelziekte of hiv-infectie), waaronder diegenen die eerder zijn gevaccineerd met een of meerdere doses 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin, mogen minimaal één dosis Prevenar 13 toegediend krijgen (zie rubriek 5.1).

Bij personen met een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) bestaat de aanbevolen immunisatieserie uit vier doses Prevenar 13 van elk 0,5 ml. De primaire serie bestaat uit drie doses, waarbij de eerste dosis 3 tot 6 maanden na HSCT wordt gegeven en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een vierde (booster) dosis wordt aanbevolen 6 maanden na de derde dosis (zie rubriek 5.1).

### Wijze van toediening

Het vaccin dient te worden toegediend als intramusculaire injectie. De voorkeursplaatsen zijn het anterolaterale aspect van de dij (musculus vastus lateralis) bij de zuigeling of de deltoïdeusspier van de bovenarm bij kinderen en volwassenen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor het difterietoxoïd.

Zoals dat ook voor andere vaccins geldt, dient de toediening van Prevenar 13 te worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute, ernstige ziekte met koorts lijden. Echter, aanwezigheid van een milde infectie, zoals een verkoudheid, dient geen uitstel van vaccinatie tot gevolg te hebben.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Prevenar 13 mag niet intravasculair worden toegediend.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins dienen passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar te zijn voor het geval zich in zeldzame gevallen een anafylactische reactie voordoet na toediening van het vaccin.

Dit vaccin mag niet worden gegeven als een intramusculaire injectie aan personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis die een contra-indicatie zou vormen voor een intramusculaire injectie, maar kan subcutaan worden toegediend, indien het potentiële voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's (zie rubriek 5.1).

Prevenar 13 zal alleen beschermen tegen serotypen van *Streptococcus pneumoniae* die zich in het vaccin bevinden, en zal geen bescherming bieden tegen andere micro-organismen die invasieve ziekten, pneumonie of otitis media veroorzaken. Zoals voor elk vaccin geldt, kan het zijn dat Prevenar 13 niet alle personen die het vaccin krijgen beschermt tegen pneumokokkenziekte. Raadpleeg de desbetreffende nationale organisatie voor de meest recente epidemiologische informatie in uw land.

Bij personen met verminderde immunoresponsiviteit, door het gebruik van immunosuppressiva, genetische afwijkingen, hiv (humaan immunodeficiëntievirus-)infectie of andere oorzaken, kan de antilichaamrespons op actieve immunisatie verminderd zijn.

Over een beperkt aantal personen met sikkelcelziekte, hiv-infectie of een hematopoëtische stamceltransplantatie zijn veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1). Over personen uit andere specifieke immungecompromitteerde groepen (bijvoorbeeld maligniteiten of nefrotisch syndroom) zijn geen veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens voor Prevenar 13 beschikbaar. Vaccinatie dient dan op individuele basis te worden overwogen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in essentie “natriumvrij” is.

#### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

In klinische studies bracht Prevenar 13 een immunorespons teweeg voor alle dertien serotypen in het vaccin. De immunorespons voor serotype 3 was na de booster dosis niet toegenomen boven het niveau na de zuigelingenvaccinatieseries; de klinische relevantie van deze observatie voor de inductie van immunologisch geheugen voor serotype 3 is onbekend (zie rubriek 5.1).

Het aandeel van functionele antilichaamresponders (OPA-titers  $\geq 1:8$ ) op serotypen 1, 3 en 5 was hoog. Echter, de OPA geometrische gemiddelde titers waren lager dan die voor elk van de overgebleven additionele vaccinserotypen; de klinische relevantie van deze waarneming voor de beschermende werkzaamheid is niet bekend (zie rubriek 5.1).

Beperkte gegevens hebben aangetoond dat Prevenar 7-valent (primaire serie van drie doses) een acceptabele immunorespons induceert bij kinderen met sikkelcelziekte met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat wat bij niet-hoog-risicogroepen werd waargenomen (zie rubriek 5.1).

Kinderen onder de 2 jaar dienen de bij de leeftijd passende Prevenar 13-vaccinatieserie te krijgen (zie rubriek 4.2). Het gebruik van pneumokokkenconjugaatvaccin vervangt niet het gebruik van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin bij kinderen  $\geq 2$  jaar met aandoeningen die hen een groter risico opleveren voor invasieve ziekten veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* (zoals sikkelcelziekte, asplenie, hiv-infectie, chronische ziekten, of zij die immungecompromitteerd zijn). Wanneer aanbevolen dienen kinderen met een leeftijd  $\geq 24$  maanden die risico lopen en al eerder Prevenar 13 (“priming”) hebben gehad het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin te ontvangen. Het interval tussen de toediening van het 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar 13) en het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin dient niet minder dan 8 weken te bedragen. Er zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of toediening van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin aan ongevaccineerde kinderen of kinderen die eerder Prevenar 13 hebben gehad zou kunnen resulteren in hyporesponsiviteit op verdere doses Prevenar 13.

Bij toediening van de primaire immunisatieserie aan zeer premature kinderen (geboren  $\leq 28$  weken zwangerschap) moet rekening worden gehouden met het potentiële risico op apneu en moet de benodigde controle van de ademhaling gedurende 48-72 uur overwogen worden, vooral bij kinderen met een voorgeschiedenis van onvoldoende rijping van de longen. Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep kinderen, moet vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

Bij vaccinserotypen wordt verwacht dat de bescherming tegen otitis media lager is dan de bescherming tegen invasieve ziekten. Aangezien otitis media wordt veroorzaakt door vele andere organismen dan de pneumokokkenserotypen die in het vaccin gerepresenteerd worden, wordt verwacht dat de bescherming tegen alle otitis media laag is (zie rubriek 5.1).

Wanneer Prevenar 13 gelijktijdig wordt toegediend met Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), komt het aantal koortsreacties dat optreedt overeen met het aantal dat wordt waargenomen bij gelijktijdige toediening van Prevenar (7-valent) en Infanrix hexa (zie rubriek 4.8). Een verhoogd aantal meldingen van convulsies (met of zonder koorts) en hypotonisch hyporesponsieve episode (HHE) zijn waargenomen bij gelijktijdige toediening van Prevenar 13 en Infanrix hexa (zie rubriek 4.8).

Antipyretische behandeling dient te worden gestart in overeenstemming met de plaatselijke behandelingsrichtlijnen voor kinderen met epileptische stoornissen of kinderen met een voorgeschiedenis van koortsstuipen en voor alle kinderen die Prevenar 13 tegelijkertijd krijgen toegediend met vaccins die volledige cellen van pertussis bevatten.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

Prevenar 13 kan gelijktijdig worden toegediend met elk van de volgende vaccinantigenen, hetzij als monovalent of als combinatievaccins: difterie, tetanus, acellulaire pertussis of pertussis met volledige cellen, *Haemophilus influenzae* type b, geïnactiveerde poliomyelitis, hepatitis B (zie rubriek 4.4 voor advies over Infanrix hexa), meningokokken serogroep C, mazelen, de bof, rubella, varicella en het vaccin tegen rotavirus.

Prevenar 13 kan ook gelijktijdig worden toegediend tussen 12-23 maanden met het tetanustoxoïd-meningokokkenpolysaccharideconjugaatvaccin serogroepen A, C, W en Y aan kinderen die voldoende geprimeerd zijn met Prevenar 13 (volgens lokale aanbevelingen).

Gegevens uit een klinische postmarketingstudie die de impact van het profylactisch gebruik van antipyretica evalueerde (ibuprofen en paracetamol) op de immuunrespons van Prevenar 13 suggereren dat toediening van paracetamol, gelijktijdig of op dezelfde dag als de vaccinatie, de immuunrespons van Prevenar 13 na de zuigelingenseries kan reduceren. Responsen op de booster dosis toegediend bij 12 maanden waren onveranderd. De klinische significantie van deze observatie is niet bekend.

##### Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar

Momenteel zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik met andere vaccins.

##### Volwassenen van 18 tot en met 49 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gelijktijdig gebruik met andere vaccins.

##### Volwassenen van 50 jaar en ouder

Prevenar 13 kan gelijktijdig met het trivalente geïnactiveerde seizoenvaccin tegen influenza (TIV) worden toegediend.

In twee onderzoeken bij volwassenen van 50-59 jaar en 65 jaar en ouder werd aangetoond dat Prevenar 13 gelijktijdig met het trivalente geïnactiveerde influenzavaccin (TIV) kan worden

toegediend. De respons op alle drie TIV-antigenen was vergelijkbaar wanneer TIV alleen of gelijktijdig met Prevenar 13 werd gegeven.

Als Prevenar 13 gelijktijdig met TIV werd toegediend, was de immuunrespons op Prevenar 13 lager in vergelijking met de toediening van Prevenar 13 alleen. Er was echter geen langetermijnpact op de circulerende antilichamniveaus.

In een derde onderzoek bij volwassenen in de leeftijd van 50-93 jaar werd aangetoond dat Prevenar 13 gelijktijdig met het quadrivalente geïnactiveerde seizoenvaccin tegen influenza (QIV) kan worden toegediend. De immuunresponsen op alle vier QIV-stammen waren niet inferieur als Prevenar 13 gelijktijdig met QIV werd toegediend in vergelijking met de toediening van QIV alleen.

De immuunresponsen op Prevenar 13 waren niet inferieur als Prevenar 13 gelijktijdig met QIV werd toegediend in vergelijking met de toediening van Prevenar 13 alleen. Zoals bij gelijktijdige toediening met trivalente vaccins, waren de immuunresponsen op sommige pneumokokkenserotypen lager als beide vaccins gelijktijdig werden toegediend.

Gelijktijdig gebruik met andere vaccins is niet onderzocht.

Verschillende injecteerbare vaccins moeten altijd op verschillende vaccinatieplaatsen worden toegediend.

Gelijktijdige toediening van Prevenar 13 en 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin is niet onderzocht. Als in klinisch onderzoek Prevenar 13 1 jaar na 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin werd toegediend, waren de immuunresponsen voor alle serotypen lager dan als Prevenar 13 werd toegediend aan proefpersonen die niet eerder waren geïmmuniseerd met het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. De klinische significantie hiervan is niet bekend.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin bij zwangere vrouwen. Daarom dient het gebruik van Prevenar 13 vermeden te worden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin wordt uitgescheiden in de moedermelk.

##### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Prevenar 13 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4.8 “Bijwerkingen” kunnen echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Analyse van postmarketingmeldingen suggereren een potentieel verhoogd risico op convulsies, met of zonder koorts, en HHE bij vergelijking van groepen die Prevenar 13 met Infanrix hexa gebruiken ten opzichte van groepen die alleen Prevenar 13 gebruiken.

De bijwerkingen die gerapporteerd werden in klinische studies of uit postmarketingervaring worden voor alle leeftijdsgroepen weergegeven per systeem/orgaanklasse, naar afnemende frequentie en ernst. De frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar

De veiligheid van het vaccin werd beoordeeld in verschillende gecontroleerde klinische studies waarbij 14.267 doses werden gegeven aan 4.429 gezonde zuigelingen van 6 weken bij de eerste vaccinatie en 11-16 maanden bij de boosterdosering. Bij alle zuigelingenstudies werd Prevenar 13 gelijktijdig toegediend met routinematig toegediende kindervaccins (zie rubriek 4.5).

De veiligheid werd ook beoordeeld bij 354 voorheen ongevaccineerde kinderen (met een leeftijd van 7 maanden tot en met 5 jaar).

De meest gemelde bijwerkingen bij kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar waren reacties op de plaats van vaccinatie, koorts, prikkelbaarheid, verminderde eetlust en meer en/of minder slapen.

In een klinische studie bij zuigelingen die werden gevaccineerd op de leeftijd van 2, 3 en 4 maanden waren er meer meldingen van koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  bij de kinderen die Prevenar (7-valent) gelijktijdig kregen toegediend met Infanrix hexa (28,3% tot 42,3%) dan bij kinderen die alleen Infanrix hexa kregen (15,6% tot 23,1%). Na een boosterdosering op de leeftijd van 12 tot en met 15 maanden werd koorts  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  gemeld bij 50% van de kinderen die Prevenar (7-valent) en Infanrix hexa gelijktijdig kregen toegediend, in vergelijking met 33,6% van de kinderen die alleen Infanrix hexa kregen toegediend. Deze koortsreacties waren meestal matig ernstig (lager dan of gelijk aan  $39^{\circ}\text{C}$ ) en van voorbijgaande aard.

Een verhoging van reacties op de plaats van vaccinatie werd gemeld bij kinderen ouder dan 12 maanden vergeleken met de percentages waargenomen bij zuigelingen gedurende de primaire series met Prevenar 13.

#### *Bijwerkingen uit klinische studies*

In klinische studies was het veiligheidsprofiel van Prevenar 13 vergelijkbaar met dat van Prevenar. De volgende frequenties zijn gebaseerd op bijwerkingen die zijn beoordeeld in klinische studies met Prevenar 13:

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: Overgevoeligheidsreacties inclusief gezichtsoedeem, dyspneu, bronchospasme

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: Insulten (inclusief febrile insulten)

Zelden: Hypotoon-hyporesponsieve episode

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust

Vaak: Braken, diarree

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Uitslag

Soms: Urticaria of urticaria-achtige uitslag

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Pyrexie, prikkelbaarheid, erytheem op de plaats van vaccinatie, induratie/zwelling of pijn/gevoeligheid, slaperigheid, slecht slapen  
Erytheem op de plaats van vaccinatie of induratie/zwelling 2,5 cm–7,0 cm (na de boosterdosering en bij oudere kinderen [leeftijd 2 tot en met 5 jaar])

- Vaak: Pyrexie > 39°C, bewegingsbeperking op de plaats van vaccinatie (door pijn), erytheem op de plaats van vaccinatie of induratie/zwelling 2,5 cm – 7,0 cm (na de zuigelingenserie)
- Soms: Erytheem op de plaats van vaccinatie, induratie/zwelling >7,0 cm, huilen

*Bijwerkingen van Prevenar 13 tijdens postmarketingervaring*

Hoewel de volgende geneesmiddelbijwerkingen niet werden waargenomen tijdens klinische studies met Prevenar 13 bij zuigelingen en kinderen, worden de volgende beschouwd als bijwerkingen van Prevenar 13 omdat deze werden gemeld tijdens postmarketingervaring. Omdat deze reacties zijn gebaseerd op spontane meldingen, konden de frequenties niet worden bepaald en worden deze daarom als niet bekend beschouwd.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Lymfadenopathie (gelokaliseerd in het gebied rond de vaccinatieplaats)

Immuunsysteemaandoeningen:

Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock, angio-oedeem

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Erythema multiforme

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Urticaria op de vaccinatieplaats, dermatitis op de vaccinatieplaats, pruritus op de vaccinatieplaats, blozen

Aanvullende informatie in speciale populaties

Apneu bij zeer premature kinderen (≤ 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar

De veiligheid werd geëvalueerd bij 592 kinderen (294 kinderen van 5 tot en met 10 jaar die eerder waren geïmmuniseerd met ten minste één dosis Prevenar, en bij 298 kinderen van 10 tot en met 17 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen).

De meest voorkomende bijwerkingen bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar waren:

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust

Vaak: Braken, diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Huiduitslag, urticaria of urticaria-achtige huiduitslag

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Prikkelbaarheid, erytheem op de vaccinatieplaats, induratie/zwelling of pijn/gevoeligheid, slaperigheid, slecht slapen, gevoeligheid op de vaccinatieplaats (inclusief bewegingsbeperking)

Vaak: Koorts

Andere bijwerkingen die eerder zijn waargenomen bij zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar kunnen ook op deze leeftijdsgroep van toepassing zijn, maar zijn niet in dit onderzoek waargenomen, mogelijk door de kleine steekproefgrootte.

## Aanvullende informatie over speciale populaties

Kinderen en adolescenten met sikkelcelziekte, hiv-infectie of een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben vergelijkbare frequenties van bijwerkingen, behalve dat hoofdpijn, braken, diarree, pyrexie, vermoeidheid, artralgie en myalgie zeer vaak voorkwamen.

### Volwassenen ≥ 18 jaar en ouderen

De veiligheid werd beoordeeld in 7 klinische onderzoeken met 91.593 volwassenen in de leeftijd van 18 tot en met 101 jaar. Prevenar 13 werd toegediend aan 48.806 volwassenen; 2.616 (5,4%) in de leeftijd van 50 tot en met 64 jaar en 45.291 (92,8%) van 65 jaar en ouder. Aan een van de 7 onderzoeken nam een groep volwassenen deel (n=899) met een leeftijd die varieerde van 18 tot en met 49 jaar die Prevenar 13 kregen en die niet eerder waren gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. Van de volwassenen die Prevenar 13 kregen, waren er 1.916 eerder gevaccineerd met het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin ten minste 3 jaar voor de onderzoeksvaccinatie; 46.890 hadden niet eerder het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin gekregen.

Een trend naar een lagere frequentie van bijwerkingen werd geassocieerd met hogere leeftijd; volwassenen > 65 jaar oud (ongeacht eerdere pneumokokkenvaccinatiestatus) meldden minder bijwerkingen dan jongere volwassenen, waarbij de bijwerkingen in het algemeen het vaakst voorkwamen bij de jongste volwassenen, namelijk die van 18 tot en met 29 jaar oud.

In het algemeen waren de frequentie categorieën in alle leeftijdsgroepen vergelijkbaar, met uitzondering van braken, wat zeer vaak voorkwam (≥ 1/10) bij volwassenen van 18 tot en met 49 jaar oud en vaak (≥ 1/100, < 1/10) in alle andere leeftijdsgroepen, en pyrexie kwam zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 29 jaar oud en vaak in alle andere leeftijdsgroepen. Ernstige pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats en ernstige beperking van de armbeweging kwam zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 39 jaar oud en kwam vaak voor in alle andere leeftijdsgroepen.

### *Bijwerkingen uit klinische studies*

In 6 studies werden de lokale en systemische reacties na elke vaccinatie 14 dagen lang bijgehouden; in de resterende studie gebeurde dit gedurende 7 dagen. De volgende frequenties zijn gebaseerd op bijwerkingen beoordeeld in klinische studies van Prevenar 13 bij volwassenen:

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Hoofdpijn

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Diarree, braken (bij volwassenen van 18 tot en met 49 jaar)

Vaak: Braken (bij volwassenen van 50 jaar en ouder)

Soms: Misselijkheid

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: Overgevoelighedsreacties, waaronder oedeem in het gezicht, dyspnoe, bronchospasmen

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer vaak: Huiduitslag

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Koude rillingen, vermoeidheid, roodheid op de vaccinatieplaats, induratie of zwelling op de vaccinatieplaats; pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats (ernstige pijn/gevoeligheid op de vaccinatieplaats komt zeer vaak voor bij volwassenen van 18

tot en met 39 jaar); beperking van de armbeweging (ernstige beperking van de armbeweging komt zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 39 jaar).  
Vaak: Koorts (komt zeer vaak voor bij volwassenen van 18 tot en met 29 jaar).  
Soms: Lymfadenopathie in het gebied van de vaccinatieplaats.

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen:

Zeer vaak: Spier- en gewrichtspijn.

In het algemeen werden geen significante verschillen in de frequentie van bijwerkingen waargenomen bij toediening van Prevenar 13 aan volwassenen die eerder geïmmuniseerd waren met het pneumokokkenpolysaccharidevaccin.

#### Aanvullende informatie over speciale populaties

Volwassenen met hiv-infectie hebben vergelijkbare frequenties van bijwerkingen, behalve dat pyrexie en braken zeer vaak voorkwamen en misselijkheid vaak.

Volwassenen met een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben vergelijkbare frequenties van bijwerkingen, behalve dat pyrexie en braken zeer vaak voorkwamen.

Als Prevenar 13 gelijktijdig met trivalent, geïnactiveerd influenzavaccin (TIV) werd toegediend, werden hogere frequenties van een aantal bijgehouden systemische reacties waargenomen dan bij toediening van TIV alleen (hoofdpijn, koude rillingen, huiduitslag, verminderde eetlust, gewrichtspijn en spierpijn) of Prevenar 13 alleen (hoofdpijn, vermoeidheid, koude rillingen, verminderde eetlust en gewrichtspijn).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Bij zuigelingen en kinderen zijn er meldingen geweest van overdosering met Prevenar 13 gedefinieerd als gevallen van opvolgende doses die dichter op elkaar zijn toegediend dan is aanbevolen. Bijwerkingen die gemeld zijn bij overdosering zijn in het algemeen vergelijkbaar met de bijwerkingen die gemeld worden bij doses in het aanbevolen schema van Prevenar 13 voor kinderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, pneumokokkenvaccins, ATC-code: J07AL02.

Prevenar 13 bevat de 7 pneumokokken capsulaire polysacchariden die ook in Prevenar zitten (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus 6 additionele polysacchariden (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), alle geconjugeerd aan CRM<sub>197</sub> dragereiwit.

#### Ziektelast

*Zuigelingen en kinderen van 6 weken tot en met 5 jaar oud*

Gebaseerd op serotype surveillance in Europa uitgevoerd vóór de introductie van Prevenar, wordt geschat dat Prevenar 13 een dekking heeft van 73-100% (afhankelijk van het land) van serotypen die

invasieve pneumokokkenziekten (IPD) veroorzaken bij kinderen jonger dan 5 jaar. In deze leeftijdsgroep dragen serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F en 19A voor 15,6% tot 59,7% bij aan invasieve ziekte, afhankelijk van het land, de bestudeerde tijdsperiode en het gebruik van Prevenar.

Acute otitis media (AOM) is een algemene kinderziekte met verschillende etiologieën. Bacteriën kunnen verantwoordelijk zijn voor 60-70% van de klinische episoden van AOM. *S. pneumoniae* is wereldwijd één van de meest voorkomende oorzaken van bacteriële AOM.

Geschat wordt dat Prevenar 13 een dekking geeft van 90% van de serotypen die antimicrobieel resistente IPD veroorzaken.

#### *Kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar*

Bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar is de incidentie van pneumokokkenziekte laag, maar er is een grotere kans op morbiditeit en mortaliteit bij personen met onderliggende comorbiditeiten.

#### *Volwassenen $\geq$ 18 jaar en ouderen*

Pneumonie is de meest voorkomende klinische verschijningsvorm van pneumokokkenziekte bij volwassenen.

De gemelde incidentie van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP) en IPD in Europa verschilt per land, neemt vanaf het vijftigste levensjaar toe met de jaren en is het hoogst bij mensen  $\geq$  65 jaar. *S. pneumoniae* is de meest voorkomende oorzaak van CAP, en is in ontwikkelde landen verantwoordelijk voor naar schatting circa 30% van alle gevallen van CAP bij volwassenen waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk is.

Bacteriële pneumonie (ongeveer 80% van de IPD-gevallen bij volwassenen), bacteriële meningitis zonder een focus en meningitis zijn de meest voorkomende manifestaties van IPD bij volwassenen. Uit surveillance gegevens blijkt dat na de introductie van Prevenar maar voor de introductie van Prevenar 13 in jeugd vaccinatieprogramma's de pneumokokken serotypen in Prevenar 13 verantwoordelijk kunnen zijn voor ten minste 50-76% (afhankelijk van het land) van de IPD-gevallen bij volwassenen.

Het risico op CAP en IPD bij volwassenen is ook hoger bij onderliggende chronische medische aandoeningen, met name anatomische of functionele asplenie, diabetes mellitus, astma, chronische cardiovasculaire, pulmonale, nier- of leveraandoening, en is het hoogst bij diegenen bij wie sprake is van immuunsuppressie zoals bij personen met een maligne hematologische aandoening of hiv-infectie.

#### Prevenar 13 klinische immunogeniciteitsstudies bij zuigelingen, kinderen en adolescenten

De beschermende werkzaamheid van Prevenar 13 tegen IPD is niet bestudeerd. Zoals aanbevolen door de World Health Organization (WHO) is de beoordeling van de mogelijke werkzaamheid tegen IPD bij zuigelingen en jonge kinderen gebaseerd op een vergelijking van immuunresponsen op de zeven gemeenschappelijke serotypen, aanwezig in zowel Prevenar 13 als Prevenar, waarvoor beschermende werkzaamheid is bewezen (voor werkzaamheid van Prevenar (7-valent) bij zuigelingen en kinderen, zie hieronder). Immune responsen op de overige 6 serotypen werden ook gemeten.

#### Studie van Prevenar 13 dat 2-fenoxyethanol (2-PE) als conserveermiddel bevat:

De veiligheid en immunogeniciteit van Prevenar 13 dat het conserveermiddel 2-PE bevat (geleverd in een meervoudige dosis container) gegeven aan gezonde zuigelingen op de leeftijd van 8, 12 en 16 weken werden vergeleken met Prevenar 13 zonder het toegevoegde conserveermiddel (250 zuigelingen per groep).

De pneumokokken-immuunresponsen werden vergeleken met behulp van non-inferioriteitscriteria,

inclusief het percentage proefpersonen met een serum anti-polysaccharide serotype-specifieke IgG-concentratie van  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  en de vergelijking van IgG GMC's één maand na de zuigelingenserie. Daarnaast werden de GMT's van functionele antilichaamtiter (OPA's) vergeleken tussen proefpersonen die Prevenar 13 met of zonder 2-PE kregen.

Voor het deel proefpersonen dat een IgG-concentratie van  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  bereikte, werd voor alle 13 serotypes non-inferioriteit aangetoond (de ondergrens van het 97,5% betrouwbaarheidsinterval (BI) voor het verschil in percentage responders bij  $0,35 \mu\text{g/ml}$  tussen de groepen was  $> -10\%$ ). Daarnaast voldeden alle 13 serotypes aan het vooraf gedefinieerde non-inferioriteitscriterium voor IgG GMC's (ondergrens van het 97,5% BI van de GMC-ratio [GMR] was hoger dan 0,5).

De OPA GMT's waren in beide groepen hetzelfde, behalve voor serotype 3, welke lager was, en voor serotype 18C, welke hoger was, in de groep die Prevenar 13 met 2-PE kreeg.

### Studies van Prevenar 13 zonder 2-PE als conserveermiddel

#### *Immuunresponsen na een drie-doses primaire zuigelingenserie*

Klinische studies zijn uitgevoerd in een aantal Europese landen en in de Verenigde Staten waarbij gebruik is gemaakt van meerdere vaccinatieschema's, waaronder twee gerandomiseerde non-inferioriteitstudies (Duitsland, waar een 2, 3, 4 maanden primaire serie werd gebruikt [006] en de Verenigde Staten waar een 2, 4, 6 maanden primaire serie werd gebruikt [004]). In deze twee studies werden pneumokokken-immuunresponsen vergeleken met behulp van een aantal non-inferioriteitscriteria, waaronder het percentage proefpersonen met serum anti-polysaccharide serotype-specifiek IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  één maand na de primaire serie en de vergelijking van IgG geometrisch gemiddelde concentraties (ELISA GMC's); eveneens werden functionele antilichaamtiter (OPA) tussen proefpersonen die Prevenar 13 en Prevenar kregen vergeleken. Voor de zes overige serotypen werden deze waarden vergeleken met de laagste respons onder alle zeven gemeenschappelijke serotypen bij degenen die Prevenar kregen.

De non-inferioriteit immuunresponsvergelijkingen voor studie 006, gebaseerd op het deel van de zuigelings dat anti-polysaccharide IgG-concentraties  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  bereikte, zijn weergegeven in Tabel 1. De resultaten voor studie 004 waren vergelijkbaar. Prevenar 13 non-inferioriteit (ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in percentage van responders bij  $0,35 \mu\text{g/ml}$  tussen de groepen was  $> -10\%$ ) werd aangetoond voor alle 7 gemeenschappelijke serotypen behalve voor serotype 6B in studie 006 en serotypen 6B en 9V in studie 004 welke het met een kleine marge niet haalden. Alle zeven gemeenschappelijke serotypen bereikten de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitscriteria voor IgG ELISA GMC's. Prevenar 13 wekte vergelijkbare, hoewel gering lagere, antilichaamniveaus op met Prevenar voor de 7 gemeenschappelijke serotypen. De klinische significantie van deze verschillen is niet bekend.

Non-inferioriteit werd bereikt voor de 6 additionele serotypen gebaseerd op het deel van de zuigelings dat antilichaamconcentraties van  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  bereikte en vergelijking van IgG ELISA GMC's in studie 006 en werd bereikt voor 5 van de 6 serotypen, met uitzondering van serotype 3 in studie 004. Voor serotype 3 waren de percentages kinderen met serum IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  die Prevenar 13 hadden gekregen 98,2% (studie 006) en 63,5% (studie 004).

<b>Tabel 1: Vergelijking van het deel van de proefpersonen dat een pneumokokkenantipolysaccharide IgG antilichaamconcentratie bereikte van <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> na dosis 3 van de zuigelingen series – studie 006</b>			
<b>Serotypen</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-valent Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Vershil (95 % CI)</b>
<b>7-valent Prevenar serotypen</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>Additionele serotypen in Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5 – 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0 – 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8 – 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3 – 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4 – 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3 – 16,8)
* Het serotype in Prevenar met het laagste responspercentage was 6B in studie 006 (87,1%)			

Prevenar 13 wekte functionele antilichamen tegen alle 13 vaccinsertypen in studies 004 en 006 op. Voor de 7 gemeenschappelijke serotypen waren er geen verschillen tussen de groepen in het deel van de proefpersonen met OPA-titers  $\geq 1:8$ . Voor elk van de zeven gemeenschappelijke serotypen bereikten  $> 96\%$  en  $> 90\%$  van de kinderen die Prevenar 13 kregen een OPA-titer  $\geq 1:8$  één maand na de primaire serie in respectievelijk studie 006 en 004.

Voor elk van de 6 additionele serotypen wekte Prevenar 13 OPA-titers  $\geq 1:8$  bij 91,4% tot 100% van de gevaccineerden op, één maand na de primaire serie in studies 004/006. De functionele antilichaam (OPA) geometrische gemiddelde titers voor serotypen 1, 3 en 5 waren lager dan de titers voor elk van de andere additionele serotypen; de klinische relevantie van deze waarneming op beschermende werkzaamheid is onbekend.

#### Immuunresponsen op een twee-doses primaire serie bij zuigelingen

De immunogeniciteit na twee doses bij zuigelingen is gedocumenteerd in vier studies. Het deel van de zuigelingen dat een pneumokokken anti-capsulaire polysaccharide IgG-concentratie  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  bereikte één maand na de tweede dosis varieerde van 79,6% tot 98,5% voor 11 van de 13 vaccinsertypen. Een kleiner deel van de zuigelingen bereikte deze drempel voor de antilichaamconcentratie voor serotype 6B (27,9% tot 57,3%) en 23F (55,8% tot 68,1%) voor alle studies met een schema met vaccinaties op 2 en 4 maanden, vergeleken met 58,4% voor serotype 6B en 68,6% voor 23F voor een studie met een schema met vaccinaties op 3 en 5 maanden. Na de booster-dosis hadden alle vaccinsertypen, inclusief 6B en 23F, immuunresponsen consistent met een adequate “priming” in een twee-doses primaire serie. In een studie in het Verenigd Koninkrijk waren de functionele antilichaamresponsen (OPA) vergelijkbaar voor alle serotypen inclusief 6B en 23F in de Prevenar- en Prevenar 13-armen na de primaire serie bij 2 en 4 maanden en na de booster-dosis bij een leeftijd van 12 maanden. Voor de kinderen die Prevenar 13 kregen, was het percentage responders met een OPA-titer  $\geq 1:8$  ten minste 87% na de zuigelingenserie en ten minste 93% na de booster-dosis. De OPA geometrische gemiddelde titers voor serotypen 1, 3 en 5 waren lager dan de titers voor elk van de andere additionele serotypen; de klinische relevantie van deze waarneming is onbekend.

### Boosterresponsen na primaire series van twee doses en drie doses bij zuigelingen

Na de boosterdosis stegen de antilichaamconcentraties ten opzichte van het pre-boosterniveau voor alle 13 serotypen. Post-booster antilichaamconcentraties waren hoger voor 12 serotypen dan de concentraties die werden behaald na de primaire zuigelingenserie. Deze waarnemingen zijn in overeenstemming met adequate priming (de inductie van immunologisch geheugen). De immuunrespons voor serotype 3 volgend op de boosterdosis was niet hoger geworden dan de niveaus gezien na de zuigelingenvaccinatieserie; de klinische relevantie van deze observatie aangaande de inductie van serotype 3 immuunheugen is onbekend.

Antilichaamresponsen op booster doses na de twee-doses of drie-doses primaire zuigelingenseries waren vergelijkbaar voor alle 13 vaccinsertypen.

Voor kinderen in de leeftijd van 7 maanden tot en met 5 jaar resulteerden catch-up immunisatieschema's, passend bij de leeftijd (zoals beschreven in rubriek 4.2) in niveaus van anti-capsulaire polysaccharide IgG-antilichaamresponsen op elk van de 13 serotypen die ten minste vergelijkbaar waren met die van een drie-doses primaire serie bij zuigelingen.

Antilichaampersistentie en immunologisch geheugen zijn geëvalueerd in een onderzoek bij gezonde kinderen die een enkele dosis Prevenar 13 kregen. Dit gebeurde ten minste 2 jaar nadat ze eerder waren geïmmuniseerd met ofwel 4 doses Prevenar, een zuigelingenserie van 3 doses Prevenar gevolgd door Prevenar 13 op de leeftijd van 12 maanden, of met 4 doses Prevenar 13.

De enkele dosis Prevenar 13 induceerde bij kinderen van ongeveer 3,4 jaar oud (ongeacht voorgeschiedenis van vaccinatie met Prevenar of Prevenar 13) een sterke antilichaamrespons voor zowel de 7 gemeenschappelijke serotypen als de 6 overige serotypen in Prevenar 13.

Sinds de introductie van 7-valent Prevenar in 2000 hebben gegevens van pneumokokkenziekten surveillance niet aangetoond dat de immuniteit opgewekt door Prevenar tijdens de kindertijd over de tijd is afgenomen.

### Te vroeg geboren zuigelingen

De veiligheid en immunogeniciteit van Prevenar 13 gegeven na 2, 3, 4 en 12 maanden werd beoordeeld bij ongeveer 100 premature zuigelingen (gemiddelde Estimated Gestational Age [EGA] 31 weken; bereik 26 tot 36 weken) en vergeleken met ongeveer 100 zuigelingen die voldragen werden geboren (gemiddelde EGA 39 weken; bereik 37 tot 42 weken).

De immuunresponsen bij te vroeg geboren en voldragen zuigelingen werden vergeleken met gebruikmaking van het percentage proefpersonen dat een pneumokokkenpolysaccharide IgG-bindende antilichaamconcentratie  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  bereikte, 1 maand na de zuigelingenserie. Deze benadering werd gebruikt voor immunogeniciteitsvergelijkingen van Prevenar 13 met Prevenar op basis van WHO-richtlijnen.

Meer dan 85% bereikte een pneumokokkenpolysaccharide IgG-bindende antilichaamconcentratie  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  1 maand na de vaccinatieserie bij zuigelingen, behalve voor serotypen 5 (71,7%), 6A (82,7%) en 6B (72,7%) in de te vroeg geboren groep. Voor deze 3 serotypen was het percentage responders onder de te vroeg geboren zuigelingen significant lager dan onder de voldragen zuigelingen. Ongeveer een maand na de dosis voor peuters was het percentage proefpersonen in elke groep dat dezelfde antilichaamconcentratiedrempel bereikte  $>97\%$ , behalve voor serotype 3 (71% bij de te vroeg geboren zuigelingen en 79% bij de voldragen zuigelingen). Het is onbekend of het immunologisch geheugen voor alle serotypen geïnduceerd wordt bij te vroeg geboren zuigelingen. In het algemeen waren de serotypespecifieke IgG GMC's lager voor te vroeg geboren dan voor voldragen zuigelingen.

Na de vaccinatieserie bij zuigelingen waren de OPA GMT's hetzelfde bij te vroeg geboren zuigelingen als bij voldragen zuigelingen, behalve voor serotype 5, welke lager was bij te vroeg geboren

zuigelingen. De OPA GMT's na de peuterdosis gerelateerd aan die na de zuigelingenserie waren vergelijkbaar of lager voor 4 serotypen (4, 14, 18C en 19F) en waren statistisch significant hoger voor 6 van de 13 serotypen (1, 3, 5, 7F, 9V en 19A) bij te vroeg geboren zuigelingen in vergelijking met 10 van de 13 serotypen (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A en 23F) bij voldragen zuigelingen.

#### Kinderen (12-59 maanden) die volledig zijn geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent)

Na toediening van een enkele dosis Prevenar 13 aan kinderen (12-59 maanden) die werden beschouwd als volledig geïmmuniseerd met Prevenar (7-valent) (primaire serie van 2 of 3 doses plus booster) was het aandeel dat serum-IgG-spiegels  $\geq 0,35\mu\text{g/ml}$  en OPA-titers  $\geq 1:8$  bereikte ten minste 90%. Echter, 3 (serotype 1, 5 en 6A) van de 6 overige serotypen vertoonden een lagere IgG GMC en OPA GMT in vergelijking met kinderen die ten minste één eerdere vaccinatie met Prevenar 13 hadden gekregen. De klinische relevantie van de lagere GMC's en GMT's is op dit moment niet bekend.

#### Ongevaccineerde kinderen (12-23 maanden)

Studies met Prevenar (7-valent) bij ongevaccineerde kinderen (12 - 23 maanden) toonden aan dat 2 doses nodig waren om serum-IgG-concentraties voor 6B en 23F te bereiken die vergelijkbaar waren met die geïnduceerd via een zuigelingenserie van 3 doses.

#### Kinderen en adolescenten van 5 tot en met 17 jaar

In een open-labelonderzoek bij 592 gezonde kinderen en adolescenten inclusief diegenen met astma (17,4%) die mogelijk meer vatbaar zijn voor pneumokokkeninfectie, wekte Prevenar 13 een immuunrespons op voor alle 13 serotypen. Een eenmalige dosis Prevenar 13 was toegediend aan kinderen van 5 tot en met 10 jaar die eerder waren gevaccineerd met ten minste 1 dosis Prevenar, en aan kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin toegediend hadden gekregen.

Bij zowel de kinderen van 5 tot en met 10 jaar als de kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar was de immuunrespons op Prevenar 13 niet inferieur aan Prevenar voor de 7 gemeenschappelijke serotypen en voor Prevenar 13 voor de 6 additionele serotypen, in vergelijking met de immuunrespons na de vierde dosis bij zuigelingen gevaccineerd op een leeftijd van 2, 4, 6 en 12-15 maanden, zoals gemeten met serum IgG.

Bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar waren de OPA GMT's 1 maand na vaccinatie niet inferieur aan de OPA GMT's in de leeftijdsgroep van 5 tot en met 10 jaar voor 12 van de 13 serotypen (uitgezonderd serotype 3).

#### Immuunrespons na subcutane toediening

Subcutane toediening van Prevenar 13 is geëvalueerd in een niet-vergelijkende studie bij 185 gezonde Japanse zuigelingen en kinderen die vier doses toegediend kregen toen zij 2, 4, 6 en 12-15 maanden oud waren. De studie toonde aan dat veiligheid en immunogeniciteit over het algemeen vergelijkbaar waren met waarnemingen uit studies bij intramusculaire toediening.

#### Effectiviteit van Prevenar 13

##### *Invasieve pneumokokkenziekte*

Data gepubliceerd door Public Health England liet zien dat vier jaar na de introductie van Prevenar als een primaire zuigelingenserie van twee doses met booster dosis in het tweede levensjaar en met een opname van het vaccin van 94% er in Engeland en Wales een afname van 98% was (95% BI 95; 99) van door de 7 vaccinserotypen veroorzaakte ziekte. Vier jaar na de overstap naar Prevenar 13, varieerde de verdere daling van de incidentie van IPD als gevolg van de 7 serotypen in Prevenar vervolgens van 76% bij kinderen jonger dan 2 jaar tot 91% bij kinderen in de leeftijd van 5-14 jaar. Tabel 2 toont de serotype-specifieke dalingen voor elk van de 5 additionele serotypen in Prevenar 13 (er werden geen gevallen van IPD van het serotype 5 waargenomen) per leeftijdsgroep. Deze dalingen

varieerden van 68% (serotype 3) tot 100% (serotype 6A) bij kinderen jonger dan 5 jaar. In oudere leeftijdsgroepen die niet met Prevenar 13 waren gevaccineerd, werden eveneens significante dalingen in de incidentie waargenomen (indirect effect).

<b>Tabel 2: Aantal serotype-specifieke gevallen en dalingen van de incidentie van IPD in 2013/2014 vergeleken met 2008/2009-2009/2010 (2008/2010), per leeftijdsgroep, in Engeland en Wales</b>									
	<b>&lt; 5 jaar</b>			<b>5 t/m 64 jaar</b>			<b>≥ 65 jaar</b>		
	2008-2010 <sup>§</sup>	2013/2014 <sup>§</sup>	% Daling incidentie (95% CI*)	2008-2010 <sup>§</sup>	2013/2014 <sup>§</sup>	% Daling incidentie (95% CI*)	2008-2010 <sup>§</sup>	2013/2014 <sup>§</sup>	% Daling incidentie (95% CI*)
<b>Additionele serotypen die worden gedekt door 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> Gecorrigeerd voor het aantal geserotypeerde monsters, ontbrekende leeftijd, noemer vergeleken met 2009/2010 en voor de trend in de totale invasieve pneumokokkenziekte tot 2009/2010 (waarna geen trendcorrectie werd toegepast). * 95%-BI bepaald op basis van een poissonverdeling met overdispersieparameter 2,1, gemodelleerd op data van alle IPD-gegevens van 2000-2006 voorafgaand aan de introductie van Prevenar. ** p < 0,005 voor de dekking van 6A waarbij p = 0,002									

#### *Otitis media (OM)*

In een gepubliceerd onderzoek uitgevoerd in Israël, waarin gebruik werd gemaakt van een primaire serie van 2 doses plus booster dosis in het tweede levensjaar, werd het effect van Prevenar 13 op OM gedocumenteerd in een populatie-gebaseerd, actief surveillancesysteem, waar Israëlische kinderen jonger dan 2 jaar met OM een kweek van vocht uit het middenoor werd afgenomen via tympanocentese.

Na de introductie van Prevenar en vervolgens Prevenar 13 daalde de incidentie van 2,1 naar 0,1 gevallen per 1.000 kinderen (95%) voor wat betreft de Prevenar-serotypen plus serotype 6A en nam de incidentie af van 0,9 naar 0,1 gevallen per 1.000 kinderen (89%) voor wat betreft de additionele serotypen 1, 3, 5, 7F en 19A in Prevenar 13. De algemene incidentie van pneumokokken-OM op jaarbasis nam af van 9,6 naar 2,1 gevallen per 1.000 kinderen (78%) tussen juli 2004 (vóór de

introductie van Prevenar) en juni 2013 (na de introductie van Prevenar 13).

### *Pneumonie*

In een observationeel multicenteronderzoek in Frankrijk, waarin de perioden voor en na de overstap van Prevenar naar Prevenar 13 werden vergeleken, nam op eerstehulpafdelingen het totale aantal gevallen van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP) bij kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 15 jaar met 16% (van 2.060 naar 1.725 gevallen) af. De dalingen bedroegen 53% (van 167 naar 79 gevallen) ( $p < 0,001$ ) voor gevallen van CAP met pleurale effusie en 63% (van 64 naar 24 gevallen) ( $p < 0,001$ ) voor microbiologisch bevestigde gevallen van door pneumokokken veroorzaakte CAP. In het tweede jaar na de introductie van Prevenar 13 nam het totale aantal CAP-gevallen, als gevolg van de 6 additionele vaccinserotypen in Prevenar 13, af van 27 naar 7 isolaten (74%).

De afname van pneumoniegevallen ongeacht de oorzaak was het meest uitgesproken in de jongere gevaccineerde leeftijdsgroepen met een afname van respectievelijk 31,8% (van 757 naar 516 gevallen) en 16,6% (van 833 naar 695 gevallen) in de leeftijdsgroepen  $< 2$  jaar en 2 tot en met 5 jaar. De incidentie bij de oudere, overwegend niet-gevaccineerde kinderen ( $> 5$  jaar) veranderde niet in de loop van het onderzoek.

In een lopend surveillancesysteem (2004 tot en met 2013) werd de impact van Prevenar en vervolgens Prevenar 13 op CAP gedocumenteerd bij kinderen jonger dan 5 jaar in het zuiden van Israël die werden behandeld met een primaire serie met twee doses met een booster dosis in het tweede levensjaar. Na de introductie van Prevenar 13 namen het aantal poliklinische bezoeken en het aantal ziekenhuisopnames wegens alveolaire CAP af met respectievelijk 68% (95% BI 73; 61) en 32% (95% BI 39; 22) in vergelijking met de periode voordat Prevenar werd geïntroduceerd.

### Effect op nasofaryngeaal dragerschap

Bij een surveillance studie in Frankrijk waarbij kinderen verschijnselen van een acute middenoorontsteking vertoonden, zijn veranderingen van nasofaryngeaal (NP) dragerschap van pneumokokkenserotypen geëvalueerd na introductie van Prevenar (7-valent) en vervolgens Prevenar 13. Prevenar 13 reduceerde significant het NP dragerschap van de 6 additionele serotypen (en serotype 6C) gecombineerd en de individuele serotypen 6C, 7F, 19A in vergelijking met Prevenar. Een reductie in dragerschap werd ook gezien bij serotype 3 (2,5% vs. 1,1%;  $p=0,1$ ). Er werd geen dragerschap van serotypen 1 en 5 waargenomen.

Het effect van vaccinatie met het pneumokokkenconjugaat op nasofaryngeaal dragerschap werd bestudeerd in een gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij kinderen van 2, 4, 6 en 12 maanden oud in Israël hetzij Prevenar 13 hetzij Prevenar (7-valent) ontvingen. Prevenar 13 reduceerde significant de nieuw geïdentificeerde NP acquisitie van de 6 additionele serotypen (en serotype 6C) gecombineerd en van individuele serotypen 1, 6A, 6C, 7F, 19A in vergelijking met Prevenar. Er werd geen reductie gezien bij serotype 3 en bij serotype 5 was de kolonisatie te zeldzaam om de impact te kunnen beoordelen. Voor 6 van de overgebleven 7 normale serotypen werden vergelijkbare aantallen van NP acquisitie waargenomen in beide vaccingroepen; voor serotype 19F werd een significante reductie waargenomen.

In dit onderzoek werden verminderingen gedocumenteerd van *S. pneumoniae* serotypen 19A, 19F en 6A die niet gevoelig waren voor een aantal antibiotica. De verminderingen lopen uiteen tussen 34% en 62%, afhankelijk van serotype en antibioticum.

### Prevenar (7-valent vaccin) beschermingswerkzaamheid bij zuigelingen en kinderen

De werkzaamheid van 7-valent Prevenar is geëvalueerd in twee belangrijke studies – de “Northern California Kaiser Permanente” (NCKP) studie en de “Finnish Otitis Media” (FinOM) studie. Beide studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde studies waarbij zuigelingen werden gerandomiseerd naar toediening van ofwel Prevenar ofwel een controle vaccin (NCKP, meningokokken serogroep C CRM-conjugaat [MnCC] vaccin; FinOM, hepatitis B-vaccin) in een vierdoses serie op een leeftijd van 2, 4, 6, en 12-15 maanden. De resultaten van de werkzaamheid in deze

studies (voor invasieve pneumokokkenziekte, pneumonie en acute otitis media) staan hieronder weergegeven (Tabel 3).

<b>Tabel 3: Samenvatting van de werkzaamheid van 7-valent Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Vaccin-serotype IPD <sup>3</sup>	30.258	97%	85 – 100
NCKP: Klinische pneumonie met abnormale röntgenfoto van de borst	23.746	35%	4 – 56
NCKP: Acute Otitis Media (AOM) <sup>4</sup>	23.746		
Totaal aantal episodes		7%	4 – 10
Terugkerende AOM (3 episodes in 6 maanden, of 4 episodes in 1 jaar)		9%	3 – 15
Terugkerende AOM (5 episodes in 6 maanden, of 6 episodes in 1 jaar)		23%	7 – 36
Plaatsing van een trommelvliesbuisje		20%	2 – 35
FinOM: AOM	1.662		
Totaal aantal episodes		6%	-4 – 16
Alle pneumokokken AOM		34%	21 – 45
Vaccin-serotype AOM		57%	44 – 67
<sup>1</sup> Per protocol			
<sup>2</sup> Vaccinwerkzaamheid			
<sup>3</sup> Oktober 1995 tot 20 april 1999			
<sup>4</sup> Oktober 1995 tot 30 april 1998			

#### Effectiviteit van Prevenar (7-valent)

De effectiviteit (zowel direct als indirect effect) van 7-valent Prevenar tegen pneumokokkenziekte is geëvalueerd in immunisatieprogramma's met zowel drie-doses als twee-doses primaire zuigelingenseries, alle met booster-doses (Tabel 4). Na wijdverbreid gebruik van Prevenar is de incidentie van IPD consistent en substantieel gedaald.

Gebruikmakend van de screeningmethode betroffen schattingen van serotype-specifieke effectiviteit voor 2 doses onder de leeftijd van 1 jaar in het VK respectievelijk 66% (-29 – 91%) en 100% (25 – 100%) voor serotype 6B en 23F.

<b>Tabel 4: Samenvatting van werkzaamheid van 7-valent Prevenar voor invasieve pneumokokkenziekte</b>			
<b>Land (jaar van introductie)</b>	<b>Aanbevolen schema</b>	<b>Ziektevermindering, %</b>	<b>95% CI</b>
VK (Engeland & Wales) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 maanden	<u>Vaccin serotypen:</u> Twee doses onder de leeftijd van 1 jaar: 85%	49 – 95%
VS (2000)	2, 4, 6, + 12 – 15 maanden		
Kinderen <5 <sup>2</sup>		Vaccin serotypen: 98% Alle serotypen: 77%	97 – 99% 73 – 79%
Personen ≥65 <sup>3</sup>		Vaccin serotypen: 76% Alle serotypen: 38%	nvt nvt
Canada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 maanden	Alle serotypen: 73% <u>Vaccin serotypen:</u> 2-doses zuigelingenserie: 99% Volledig schema: 100%	nvt 92 - 100% 82 - 100%
<sup>1</sup> Kinderen < 2 jaar. Berekende vaccineffectiviteit vanaf juni 2008 (Broome-methode).			
<sup>2</sup> 2005 data.			
<sup>3</sup> 2004 data.			
<sup>4</sup> Kinderen < 5 jaar. Januari 2005 tot december 2007. Volledige werkzaamheid voor routine 2+1 schema nog niet beschikbaar.			

### *Acute otitis media*

Effectiviteit van Prevenar in een 3+1 schema is ook waargenomen voor acute otitis media en pneumonie sinds de introductie in een nationaal immunisatieprogramma. In een retrospectieve evaluatie van een grote verzekeringsdatabase in de Verenigde Staten, waren AOM bezoeken verminderd met 42,7% (95% CI, 42,4 – 43,1%) en voorschriften voor AOM met 41,9% bij kinderen jonger dan 2 jaar, vergeleken met een baseline van voor registratie (2004 versus 1997-1999). In een vergelijkbare analyse waren ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken voor pneumonie door alle oorzaken verminderd met respectievelijk 52,4 % en 41,1 %. Voor gebeurtenissen specifiek geïdentificeerd als pneumokokken pneumonie was de waargenomen afname in ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken respectievelijk 57,6 % en 46,9 %, bij kinderen jonger dan 2 jaar oud, vergeleken met een baseline van voor registratie (2004 versus 1997-1999). Hoewel een direct oorzaak-en-gevolg niet kan worden vastgesteld middels dit type observationele analyses, suggereren deze bevindingen dat Prevenar een belangrijke rol speelt in het verminderen van de last van mucosale ziekten (AOM en pneumonie) in de “target” populatie.

### Studie naar de werkzaamheid bij volwassenen van 65 jaar en ouder

De werkzaamheid tegen vaccintype (VT) pneumokokken-CAP en IPD is beoordeeld in een grootschalige gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults–CAPiTA) in Nederland. Personen van 65 jaar en ouder (n=84.496) kregen een enkele vaccinatie met Prevenar 13 of placebo in een 1:1 randomisatie.

In de CAPiTA-studie werden vrijwilligers  $\geq 65$  jaar opgenomen van wie de demografische eigenschappen en gezondheidskenmerken kunnen afwijken van die van personen die zich in de praktijk laten vaccineren.

Een eerste episode van in het ziekenhuis door een thoraxröntgenfoto bevestigde pneumonie werd vastgesteld bij ongeveer 2% van deze populatie (n=1.814 personen), waarvan 329 gevallen bevestigd werden als pneumokokken-CAP en 182 gevallen VT pneumokokken-CAP waren in de per-protocol- en aangepaste intent-to-treat (mITT)-populaties.

De werkzaamheid werd aangetoond voor de primaire en secundaire eindpunten in de per-protocolpopulatie (Tabel 5).

<b>Tabel 5: Vaccinwerkzaamheid (VW) voor de primaire en secundaire eindpunten van de CAPiTA-studie (per-protocolpopulatie)</b>					
<b>Werkzaamheidseindpunt</b>	<b>Gevallen</b>			<b>VW (%) (95,2% BI)</b>	<b>p-waarde</b>
	<b>Totaal</b>	<b>Prevenar 13- groep</b>	<b>Placebo- groep</b>		
<i>Primair eindpunt</i>					
<b>Eerste episode van bevestigde VT pneumokokken-CAP</b>	139	49	90	45,56 (21,82; 62,49)	0,0006
<i>Secundaire eindpunten</i>					
<b>Eerste episode van bevestigde NB/NI<sup>1</sup> vaccintype pneumokokken-CAP</b>	93	33	60	45,00 (14,21; 65,31)	0,0067
<b>Eerste episode van VT-IPD<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06; 90,87)	0,0005

<sup>1</sup>NB/NI – niet-bacteriëemisch/niet-invasief  
<sup>2</sup>VT-IPD – vaccintype invasieve pneumokokkenziekte

De beschermende werking tegen een eerste episode van VT pneumokokken-CAP, NB/NI VT pneumokokken-CAP en VT-IPD hield aan gedurende de volledige studie van vier jaar.

De studie was niet opgezet om de werkzaamheid in subgroepen aan te tonen. Het aantal proefpersonen  $\geq 85$  jaar was niet voldoende om de werkzaamheid in deze leeftijdsgroep aan te tonen.

Er werd een post-hocanalyse gebruikt om de volgende uitkomsten voor de volksgezondheid tegen klinische CAP te schatten (zoals omschreven in de CAPiTA-studie en gebaseerd op klinische bevindingen ongeacht radiologisch infiltraat of etiologische bevestiging): vaccinwerkzaamheid (VW), daling van de incidentiecijfers (IRR, *Incidence Rate Reduction*) en het aantal mensen dat gevaccineerd moet worden om één bepaalde gebeurtenis te voorkomen (NNV, *Number Needed to Vaccinate*) (Tabel 6).

IRR, ook wel genoemd incidentie van door vaccinatie te voorkomen ziekten, is het aantal gevallen door vaccinatie te voorkomen ziekten per 100.000 persoonsjaren observatie.

In Tabel 6 is NNV een maat voor het kwantificeren van het aantal mensen dat gevaccineerd moet worden om één klinisch geval van CAP te voorkomen.

Tabel 6: Vaccinwerkzaamheid (VW) tegen klinische CAP*							
	Episodes		Vaccinwerkzaamheid <sup>1</sup> % (95% BI) (1-zijdige p-waarde)	Incidentie per 100.000 persoonsjaren observatie		Daling incidentie- cijfer <sup>2</sup> (95% BI)	NNV <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse van alle episodes	1.375	1.495	8,1 (-0,6; 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3; 149,6)	277
Analyse van eerste episode	1.126	1.214	7,3 (-0,4; 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7; 108,7)	378

\* Patiënten met ten minste 2 van de volgende verschijnselen: hoesten; purulent sputum, temperatuur  $>38^{\circ}\text{C}$  of  $<36,1^{\circ}\text{C}$ ; pneumonie (auscultatorische bevindingen); leukocytose; C-reactieve proteïnewaarde hoger dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde; hypoxemie met een partiële zuurstofdruk  $<60$  mm Hg terwijl kamerlucht wordt ingeademd.

<sup>1</sup> Een Poisson regressiemodel met willekeurige effecten werd gebruikt om de VW te berekenen.

<sup>2</sup> Per 100.000 persoonsjaren observatie. IRR wordt berekend als de incidentie in de placebogroep minus de incidentie in de vaccingroep, en was rekenkundig gelijkwaardig aan de VW  $\times$  de incidentie in de placebogroep.

<sup>3</sup> Gebaseerd op een 5-jarige beschermingsduur. NNV is geen percentage maar geeft het aantal gevallen aan dat voorkomen wordt voor een bepaald aantal gevaccineerde personen. NNV omvat ook de duur van het onderzoek of de beschermingsduur en wordt berekend als 1 gedeeld door het product van de IRR en de beschermingsduur (of de duur van het onderzoek)  $(=1/(\text{IRR} \times \text{duur}))$ .

#### Immunogeniciteitsonderzoek bij volwassenen $\geq 18$ jaar en ouderen

Bij volwassenen is geen drempel vastgesteld voor de antilichaamconcentratie voor de serotypespecifieke pneumokokkenpolysaccharide IgG-binding die bescherming geeft. In alle klinische hoofdonderzoeken werd een serotypespecifieke opsonofagocytoseproef (OPA) als surrogaat gebruikt voor de bepaling van de potentiële effectiviteit tegen invasieve pneumokokkenziekte en pneumonie. De OPA geometrisch gemiddelde titers (GMT's), gemeten 1 maand na elke vaccinatie, werden berekend. De OPA-titers zijn uitgedrukt als het omgekeerd evenredige van de hoogste serumverduunning die de overleving van de pneumokokken met ten minste 50% reduceert.

De hoofdonderzoeken voor Prevenar 13 werden opgezet om aan te tonen dat de functionele OPA-antilichaamrespons voor de 13 serotypen niet-inferieur zijn en voor sommige serotypen superieur aan de 12 serotypen die Prevenar 13 gemeenschappelijk heeft met het geregistreerde 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] een maand na toediening van het vaccin. De respons op serotype 6A, dat uniek is voor Prevenar 13, werd aangetoond door een 4-voudige toename van de specifieke OPA-titer boven het niveau van voor de immunisatie.

In Europa en de VS werden vijf klinische studies naar de immunogeniciteit van Prevenar 13 in verschillende leeftijdsgroepen tussen 18 en 95 jaar verricht. Uit klinische studies met Prevenar 13 zijn momenteel immunogeniciteitsdata van Prevenar 13 bekend bij volwassenen van 18 jaar en ouder, onder wie volwassenen van 65 jaar en ouder die 5 jaar voor het onderzoek waren gevaccineerd met een of meer doses van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. Elke studie omvatte gezonde en immunocompetente volwassenen met stabiele onderliggende aandoeningen waarvan bekend is dat zij predisponerend zijn voor pneumokokkeninfectie (bijvoorbeeld chronische cardiovasculaire aandoeningen, chronische longaandoeningen inclusief astma, nieraandoeningen, diabetes mellitus, chronische leveraandoeningen inclusief leveraandoeningen door alcohol) en volwassenen met risicofactoren zoals roken en alcoholmisbruik.

De immunogeniciteit en veiligheid van Prevenar 13 zijn aangetoond bij volwassenen van 18 jaar en ouder met inbegrip van personen die eerder waren gevaccineerd met een pneumokokkenpolysaccharidevaccin.

*Volwassenen, niet eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin*

In een head-to-head, vergelijkend onderzoek bij volwassenen van 60-64 jaar kregen de proefpersonen een enkele dosis van Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. In hetzelfde onderzoek kreeg een andere groep volwassenen van 50-59 jaar oud en een andere groep volwassenen van 18-49 jaar oud een enkele dosis Prevenar 13.

In tabel 7 worden de OPA GMT's 1 maand na vaccinatie bij 60-64-jarigen die een enkele dosis van Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen vergeleken met de OPA GMT's bij 50-59-jarigen die een enkele dosis Prevenar 13 kregen.

<b>Tabel 7: OPA GMT's bij volwassenen van 60-64 jaar die Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (PPSV23) kregen en volwassenen van 50-59 jaar die Prevenar 13 kregen<sup>a,b,c</sup></b>							
Serotype	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 vergeleken	
	50-59 jaar N=350-384	60-64 jaar N=359-404	60-64 jaar N=367-402	50-59 vergeleken met 60-64 jaar		met PPSV23, 60-64 jaar	
	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

<sup>a</sup> Niet-inferioriteit werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 0,5.  
<sup>b</sup> Statistisch significant hogere respons werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 1.  
<sup>c</sup> Voor serotype 6A<sup>†</sup>, uniek voor Prevenar 13, werd een statistisch significant hogere respons vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor de GMR hoger was dan 2.

Bij volwassenen van 60-64 jaar waren de OPA GMT's voor Prevenar 13 niet-inferieur aan de OPA-GMT's teweeggebracht door het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin voor de twaalf serotypen die beide vaccins gemeenschappelijk hebben. Voor 9 serotypen werd aangetoond dat de OPA-titers statistisch significant hoger waren bij personen die Prevenar 13 kregen.

Bij volwassenen van 50-59 jaar waren de OPA GMT's voor alle 13 serotypen van Prevenar 13 niet-inferieur aan de responsen op Prevenar 13 bij volwassenen van 60-64 jaar. Voor 9 serotypen waren de

immuunresponsen afhankelijk van de leeftijd: volwassenen in de groep tussen 50-59 jaar hadden statistisch significant hogere responsen dan volwassenen van 60-64 jaar.

Bij alle volwassenen van 50 jaar en ouder die een enkele dosis Prevenar 13 kregen, waren de OPA-titers voor serotype 6A significant hoger dan bij volwassenen van 60 jaar en ouder die een enkele dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen.

Een jaar na vaccinatie met Prevenar 13 waren de OPA-titers afgenomen ten opzichte van een maand na vaccinatie; de OPA-titers waren voor alle serotypen echter nog steeds hoger dan op baseline:

	OPA GMT-niveaus op baseline	OPA GMT-niveaus 1 jaar na Prevenar 13
Volwassenen 50-59 jaar die niet eerder gevaccineerd waren met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	5 tot 45	20 tot 1.234
Volwassenen 60-64 jaar die niet eerder gevaccineerd waren met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	5 tot 37	19 tot 733

Tabel 8 toont OPA GMT's aan 1 maand na een enkelvoudige dosis Prevenar 13 bij personen van 18-49 jaar oud, vergeleken met personen van 60-64 jaar oud.

<b>Tabel 8: OPA GMT's bij volwassenen van 18-49 jaar oud en van 60-64 jaar oud die Prevenar 13<sup>a,b</sup> kregen</b>				
	<b>18-49 jaar N=836-866</b>	<b>60-64 jaar N=359-404</b>	<b>18-49 jaar vergeleken met 60-64 jaar</b>	
<b>Serotype</b>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMR	(95% CI <sup>c</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

<sup>a</sup> Niet-inferioriteit werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 0,5.  
<sup>b</sup> Statistisch significant hogere respons werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 1.  
<sup>c</sup> De betrouwbaarheidsintervallen (CI) voor de ratio zijn inverse transformaties van een betrouwbaarheidsinterval op basis van de Student-t-verdeling voor het gemiddelde verschil van de logaritmen van de metingen.

Bij volwassenen van 18-49 jaar waren de OPA GMT's voor alle 13 serotypen in Prevenar 13 niet-inferieur aan de responsen op Prevenar 13 bij volwassenen van 60-64 jaar.

Eén jaar na vaccinatie met Prevenar 13 waren de OPA-titers afgenomen vergeleken met één maand na vaccinatie, maar de OPA-titers voor alle serotypen bleven hoger dan de niveaus op baseline.

	OPA GMT niveaus op baseline	OPA GMT niveaus één jaar na Prevenar 13
Volwassenen van 18-49 jaar, niet eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	5 tot 186	23 tot 2.948

*Volwassenen, eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin*

De immuunresponsen voor Prevenar 13 en 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin werden vergeleken in een head-to-head onderzoek bij volwassenen van 70 jaar en ouder die ten minste 5 jaar voor de onderzoeksvaccinatie een enkele dosis pneumokokkenpolysaccharidevaccin hadden gekregen.

In tabel 9 worden de OPA GMT's 1 maand na vaccinatie vergeleken bij met pneumokokkenpolysaccharidevaccin geïmmuniseerde volwassenen van 70 jaar en ouder die een enkele dosis van Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen.

**Tabel 9: OPA GMT's bij met pneumokokkenpolysaccharidevaccin geïmmuniseerde volwassenen  $\geq$  70 jaar, die Prevenar 13 of 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin (PPSV23) kregen<sup>a,b,c</sup>**

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

<sup>a</sup> Niet-inferioriteit werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 0,5.

<sup>b</sup> Statistisch significant hogere respons werd vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor GMR hoger was dan 1.

<sup>c</sup> Voor serotype 6A<sup>†</sup>, uniek voor Prevenar 13, werd een statistisch significant hogere respons vastgesteld als de ondergrens van het 2-zijdige 95% BI voor de GMR hoger was dan 2.

Bij volwassenen die ten minste 5 jaar voor het klinisch onderzoek gevaccineerd waren met pneumokokkenpolysaccharidevaccin waren de OPA GMT's voor Prevenar 13 niet-inferieur aan de responsen op het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin voor de 12 serotypen die beide vaccins gemeenschappelijk hebben. Bovendien werden in dit onderzoek statistisch significant hogere OPA GMT's aangetoond voor 10 van de 12 gemeenschappelijke serotypes. De immuunresponsen voor serotype 6A waren statistisch significant hoger na vaccinatie met Prevenar 13 dan na 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin.

Een jaar na vaccinatie met Prevenar 13 in volwassenen van 70 jaar en ouder die ten minste 5 jaar voor het onderzoek met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin gevaccineerd waren, waren de OPA-titers afgenomen ten opzichte van een maand na vaccinatie. De OPA-titers waren voor alle serotypen echter nog steeds hoger dan op baseline:

	OPA GMT-niveaus op baseline	OPA GMT-niveaus 1 jaar na Prevenar 13
Volwassenen $\geq$ 70 jaar, ten minste 5 jaar voor het onderzoek gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin	9 tot 122	18 tot 381

## Immuunresponsen in speciale populaties

Voor personen met de hieronder beschreven aandoeningen geldt een verhoogd risico op pneumokokkenziekte. De klinische relevantie van de antilichaamspiegels veroorzaakt door Prevenar 13 in deze speciale populaties is onbekend.

### *Sikkelcelziekte*

Een open-label eenarmige studie in Frankrijk, Italië, het Verenigd Koninkrijk, de Verenigde Staten, Libanon, Egypte en Saoedi-Arabië met 2 doses Prevenar 13, 6 maanden na elkaar gegeven, werd uitgevoerd onder 158 kinderen en adolescenten  $\geq 6$  tot  $< 18$  jaar met sikkelcelziekte die ten minste 6 maanden voorafgaand aan inclusie waren gevaccineerd met een of meerdere doses 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin. Na de eerste vaccinatie veroorzaakte Prevenar 13 antilichaamspiegels gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's die statistisch significant hoger waren dan de spiegels voorafgaand aan vaccinatie. Na de tweede dosis waren de immuunresponsen vergelijkbaar met die na de eerste dosis. Een jaar na de tweede dosis waren de antilichaamspiegels, gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's, hoger dan de spiegels voorafgaand aan de eerste dosis Prevenar 13, behalve voor de IgG GMC's voor serotypen 3 en 5 die numeriek vergelijkbaar waren.

### *Aanvullende Prevenar (7-valent) immunogeniciteitsgegevens: kinderen met sikkelcelziekte*

De immunogeniciteit van Prevenar is onderzocht in een open-label, multicenter studie onder 49 zuigelingen met sikkelcelziekte. De kinderen werden gevaccineerd met Prevenar (3 doses met een maand tussen de doses vanaf de leeftijd van 2 maanden) en 46 van deze kinderen kregen ook een 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin op de leeftijd van 15-18 maanden. Na de eerste immunisatie had 95,6% van de proefpersonen antilichaamniveaus van ten minste 0,35  $\mu\text{g/ml}$  voor alle zeven serotypen die in Prevenar aanwezig zijn. Er werd een significante stijging gezien in de concentraties van antilichamen tegen de zeven serotypen na de polysaccharidevaccinatie, wat suggereert dat het immunologisch geheugen goed tot stand gekomen was.

### *Hiv-infectie*

#### *Kinderen en volwassenen niet eerder gevaccineerd met een pneumokokkenvaccin*

Hiv-geïnfecteerde kinderen en volwassenen met  $\text{CD4} \geq 200$  cellen/ $\mu\text{l}$  (gemiddeld 717,0 cellen/ $\mu\text{l}$ ), virusaantal  $< 50,000$  kopieën/ml (gemiddeld 2090,0 kopieën/ml), vrij van actieve aids-gerelateerde ziekte en niet eerder gevaccineerd met een pneumokokkenvaccin, ontvingen 3 doses Prevenar 13. In navolging van de algemene aanbevelingen werd vervolgens een enkele dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin toegediend. De vaccins werden met intervallen van 1 maand toegediend. De immuunresponsen werden bij 259-270 evalueerbare proefpersonen bepaald ongeveer 1 maand na elke vaccindosis. Na de eerste dosis veroorzaakte Prevenar 13 antilichaamspiegels, gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's, die statistisch significant hoger waren dan de spiegels voorafgaand aan vaccinatie. Na de tweede en derde dosis Prevenar 13 waren de immuunresponsen vergelijkbaar met of hoger dan die na de eerste dosis.

#### *Volwassenen eerder gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin*

Hiv-geïnfecteerde volwassenen  $\geq 18$  jaar oud met  $\text{CD4} \geq 200$  cellen/ $\mu\text{l}$  (gemiddeld 609,1 cellen/ $\mu\text{l}$ ) en virusaantal  $< 50.000$  kopieën/ml (gemiddeld 330,6 kopieën/ml), die vrij waren van actieve aids-gerelateerde ziekte, en die ten minste 6 maanden voorafgaand aan inclusie waren gevaccineerd met 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin, kregen 3 doses Prevenar 13 toegediend, bij inclusie, 6 maanden en 12 maanden na de eerste dosis Prevenar 13. De immuunresponsen werden beoordeeld bij 231-255 beoordeelbare proefpersonen, ongeveer 1 maand na elke dosis Prevenar 13.

Na de eerste dosis veroorzaakte Prevenar 13 antilichaamresponsen, gemeten met zowel IgG GMC's als OPA GMT's, die statistisch significant hoger waren dan de spiegels voorafgaand aan vaccinatie. Na de tweede en derde dosis Prevenar 13 waren de immuunresponsen vergelijkbaar met of hoger dan die na de eerste dosis. In de studie hadden 162 proefpersonen een eerdere dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin ontvangen, 143 proefpersonen 2 eerdere doses en 26 proefpersonen meer dan 2 eerdere doses 23-valent polysaccharidevaccin. De proefpersonen die

twee of meer eerdere doses 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin kregen, vertoonden een immuunrespons die vergelijkbaar was met die van proefpersonen die één eerdere dosis kregen.

#### *Hematopoëtische stamceltransplantatie*

Kinderen en volwassenen met een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) op een leeftijd van  $\geq 2$  jaar oud met volledige hematologische remissie van onderliggende ziekte of met zeer goede gedeeltelijke remissie in geval van lymfoom en myeloom, ontvingen drie doses Prevenar 13 met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis werd 3 tot 6 maanden na HSCT toegediend. Een vierde (booster) dosis Prevenar 13 werd 6 maanden na de derde dosis toegediend. In navolging van de algemene aanbevelingen werd een enkele dosis 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin toegediend 1 maand na de vierde dosis Prevenar 13. De immuunresponsen zoals gemeten met IgG GMC's werden bij 168-211 evalueerbare proefpersonen bepaald ongeveer 1 maand na vaccinatie. Prevenar 13 veroorzaakte verhoogde antilichaamspiegels na elke dosis Prevenar 13. De immuunresponsen na de vierde dosis Prevenar 13 waren voor alle serotypen significant verhoogd vergeleken met na de derde dosis. Functionele antilichaamtiters (OPA titers) zijn niet gemeten in deze studie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Niet van toepassing.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, lokale tolerantie en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Barnsteenzuur  
Polysorbaat 80  
2-fenoxyethanol  
Water voor injecties

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### Na het eerste gebruik:

Eenmaal geopend, kan het product gedurende maximaal 28 dagen worden bewaard bij 2°C – 8°C. Andere bewaartijden en -condities na opening zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

2 ml (4 x 0,5 ml doses) suspensie voor injectie in een container (Type I glas) met een latexvrije grijze stop van chloorbutylrubber en afgesloten met een aluminium flip-off-sluiting en een polypropyleen flip-off-beschermdopje.

Verpakkingsgroottes van 1, 5, 10, 25 en 50.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijderen en andere instructies**

Tijdens opslag kan een witte neerslag en een helder supernatant worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

Het vaccin moet goed worden geschud om een homogene, witte suspensie te verkrijgen en moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en/of een verandering in het fysieke voorkomen. Niet gebruiken als de inhoud er anders uitziet.

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 december 2009

Datum van laatste verlenging: 18 september 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stoffen

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC

One Burt Road  
Andover, MA 01810  
Verenigde Staten

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Ierland

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN EN BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN EFFECTIEF GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN BUITENVERPAKKING**

**Verpakking van 1, 10 en 50 voorgevulde spuiten, met of zonder naald – INCLUSIEF BLUE BOX**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prevenar 13 suspensie voor injectie  
Pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 dosis (0,5 ml) bevat 2,2 µg polysaccharide voor de serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F en 4,4 µg voor serotype 6B geconjugeerd aan het dragereiwit CRM<sub>197</sub>, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat. Eén dosis (0,5 ml) bevat 0,125 mg aluminium.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, barnsteenzuur, polysorbaat 80 en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie

1 voorgevulde spuit met enkelvoudige dosis (0,5 ml) met aparte naald

1 voorgevulde spuit met enkelvoudige dosis (0,5 ml) zonder naald

10 voorgevulde spuiten met enkelvoudige dosis (0,5 ml) met aparte naalden

10 voorgevulde spuiten met enkelvoudige dosis (0,5 ml) zonder naald

50 voorgevulde spuiten met enkelvoudige dosis (0,5 ml) met aparte naalden

50 voorgevulde spuiten met enkelvoudige dosis (0,5 ml) zonder naald

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.

Goed schudden voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Prevenar 13 is gedurende 4 dagen stabiel bij temperaturen tot 25°C. Aan het eind van deze periode dient Prevenar 13 te worden gebruikt of afgevoerd.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/590/002 – 1 stuks verpakking met aparte naald  
EU/1/09/590/001 – 1 stuks verpakking zonder naald  
EU/1/09/590/004 – 10 stuks verpakking met aparte naalden  
EU/1/09/590/003 – 10 stuks verpakking zonder naald  
EU/1/09/590/006 – 50 stuks verpakking met aparte naalden  
EU/1/09/590/005 – 50 stuks verpakking zonder naald

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN BUITENVERPAKKING**

**1, 5, 10, 25, 50 injectieflacons met enkelvoudige dosis**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prevenar 13 suspensie voor injectie in een injectieflacon met enkelvoudige dosis  
Pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 dosis (0,5 ml) bevat 2,2 µg polysaccharide voor de serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F en 4,4 µg voor serotype 6B geconjugeerd aan het dragereiwit CRM<sub>197</sub>, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat. Eén dosis (0,5 ml) bevat 0,125 mg aluminium.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, barnsteenzuur, polysorbaat 80 en water voor injecties.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie

1 injectieflacon met enkelvoudige dosis (0,5 ml)

5 injectieflacons met enkelvoudige dosis (0,5 ml)

10 injectieflacons met enkelvoudige dosis (0,5 ml)

25 injectieflacons met enkelvoudige dosis (0,5 ml)

50 injectieflacons met enkelvoudige dosis (0,5 ml)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.

Goed schudden voor gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/590/007 – verpakking met 1 injectieflacon  
EU/1/09/590/008 – verpakking met 5 injectieflacons  
EU/1/09/590/009 – verpakking met 10 injectieflacons  
EU/1/09/590/010 – verpakking met 25 injectieflacons  
EU/1/09/590/011 – verpakking met 50 injectieflacons

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN BUITENVERPAKKING**

**1, 5, 10, 25, 50** meervoudige dosis containers

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Prevenar 13 suspensie voor injectie in een meervoudige dosis container  
Pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 dosis (0,5 ml) bevat 2,2 µg polysaccharide voor de serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F en 4,4 µg voor serotype 6B geconjugeerd aan het dragereiwit CRM<sub>197</sub>, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat. Eén dosis (0,5 ml) bevat 0,125 mg aluminium.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, barnsteenzuur, polysorbaat 80, 2-fenoxyethanol en water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Suspensie voor injectie in een meervoudige dosis container  
1 meervoudige dosis container (4 x 0,5 ml doses)  
5 meervoudige dosis containers (4 x 0,5 ml doses per container)  
10 meervoudige dosis containers (4 x 0,5 ml doses per container)  
25 meervoudige dosis containers (4 x 0,5 ml doses per container)  
50 meervoudige dosis containers (4 x 0,5 ml doses per container)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik.  
Goed schudden voor gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Na het eerste gebruik kan het product gedurende maximaal 28 dagen in de koelkast worden bewaard.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/590/012 – verpakking met 1 meervoudige dosis container  
EU/1/09/590/013 – verpakking met 5 meervoudige dosis containers  
EU/1/09/590/014 – verpakking met 10 meervoudige dosis containers  
EU/1/09/590/015 – verpakking met 25 meervoudige dosis containers  
EU/1/09/590/016 – verpakking met 50 meervoudige dosis containers

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Vorgevulde spuit**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Prevenar 13 suspensie voor injectie  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik goed schudden.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 dosis (0,5 ml)

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

Etiket injectieflacon met enkelvoudige dosis

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Prevenar 13 suspensie voor injectie in een injectieflacon met enkelvoudige dosis  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik goed schudden.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 dosis (0,5 ml)

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket meervoudige dosis containers**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Prevenar 13 suspensie voor injectie in een meervoudige dosis container  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik goed schudden.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

4 x 0,5 ml doses

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Prevenar 13 suspensie voor injectie**

Pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Prevenar 13 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Prevenar 13 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Prevenar 13 is een pneumokokkenvaccin dat wordt gegeven aan:

- **kinderen van 6 weken tot en met 17 jaar**, ter bescherming tegen ziekten zoals meningitis (hersenvliesontsteking), sepsis of bacteriëmie (bacteriën in het bloed), pneumonie (longontsteking) en oorontstekingen
- **volwassenen van 18 jaar en ouder** ter voorkoming van ziekten zoals pneumonie (longinfectie), sepsis of bacteriëmie (bacteriën in het bloed) en meningitis (hersenvliesontsteking) veroorzaakt door 13 typen van de bacterie *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 biedt bescherming tegen 13 typen van de *Streptococcus pneumoniae*-bacterie en vervangt Prevenar, dat bescherming bood tegen 7 typen.

Het vaccin werkt door het lichaam te helpen zijn eigen antistoffen aan te maken, die u of uw kind tegen deze ziekten beschermen.

#### **2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag dit middel niet worden toegediend?**

- U bent/uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel of voor een ander vaccin dat difterietoxoïd bevat. De stoffen in dit geneesmiddel kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind heeft een ernstige infectie met hoge koorts (boven 38°C). Als dit bij u of uw kind het geval is, dan zal de vaccinatie worden uitgesteld totdat u of uw kind zich beter voelt. Een milde infectie, zoals een verkoudheid, moet geen probleem zijn. Echter, overleg eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat de vaccinatie plaatsvindt als u of uw kind:

- nu of in het verleden medische klachten heeft of heeft gehad zoals een allergische reactie of problemen met ademen na een dosis Prevenar of Prevenar 13.
- bloedingsproblemen heeft of snel blauwe plekken krijgt.
- een verzwakt immuunsysteem heeft (zoals bijv. door een hiv-infectie); het kan zijn dat u/zij/hij niet alle voordelen van Prevenar 13 zal hebben.
- epileptische aanvallen heeft ervaren omdat mogelijk geneesmiddelen genomen moeten worden om koorts te laten zakken voordat Prevenar 13 wordt gegeven. Als uw kind niet reageert of epileptische aanvallen (toevallen) ervaart na de vaccinatie, neem onmiddellijk contact op met uw arts. Zie ook rubriek 4.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat de vaccinatie plaatsvindt als uw kind veel te vroeg werd geboren (bij een zwangerschap van 28 weken of eerder), omdat abnormaal lange adempauzes kunnen optreden gedurende 2-3 dagen na vaccinatie. Zie ook rubriek 4.

Zoals met alle vaccins zal Prevenar 13 niet alle personen beschermen die worden gevaccineerd.

Prevenar 13 zal bij kinderen alleen bescherming bieden tegen oorinfecties die worden veroorzaakt door de typen *Streptococcus pneumoniae* waarvoor het vaccin is ontwikkeld. Het zal niet beschermen tegen andere ziekteverwekkers die een oorontsteking kunnen veroorzaken.

## **Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen/vaccins?**

Uw arts kan u vragen om uw kind paracetamol of andere medicijnen die de koorts verlagen te geven voordat Prevenar 13 wordt toegediend. Dit zal helpen om sommige bijwerkingen van Prevenar 13 te verminderen.

Gebruikt u of uw kind naast Prevenar 13 nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u of uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Prevenar 13 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" kunnen echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, tijdelijk beïnvloeden.

## **Prevenar 13 bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het geneesmiddel in essentie "natriumvrij" is.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

De arts of verpleegkundige zal de aanbevolen dosis (0,5 ml) van het vaccin injecteren

in uw arm of in de arm- of beenspier van uw kind.

### Zuigelingen in de leeftijd van 6 weken tot en met 6 maanden

Gewoonlijk moet er bij uw kind een beginserie van drie injecties van het vaccin toegediend worden gevolgd door een booster dosis.

- De eerste injectie mag gegeven worden vanaf een leeftijd van zes weken.
- Elke injectie zal minimaal een maand na de vorige worden gegeven.
- Een vierde injectie (booster) zal worden gegeven bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden.
- Er zal u worden verteld wanneer uw kind terug moet komen voor een volgende injectie.

Volgens officiële aanbevelingen in uw land kan ook een alternatief schema door zorgverleners worden gebruikt. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor meer informatie.

### Te vroeg geboren zuigelingen

Uw kind krijgt een eerste kuur van drie injecties. De eerste injectie mag bij zes weken worden gegeven met minimaal een maand tussen de doses. Als hij/zij tussen de 11 en 15 maanden oud is, krijgt uw kind een vierde injectie (booster).

### Ongevaccineerde zuigelingen, kinderen ouder dan 7 maanden en jongeren

Zuigelingen in de leeftijd van **7 tot en met 11 maanden** dienen twee injecties te krijgen. Elke injectie zal minimaal een maand na de vorige worden gegeven. Een derde injectie zal worden gegeven in het tweede levensjaar.

Kinderen in de leeftijd van **12 tot en met 23 maanden** dienen twee injecties te krijgen. De injecties zullen met een interval van minimaal twee maanden worden gegeven.

Kinderen in de leeftijd van **2 tot en met 17 jaar** dienen één injectie te krijgen.

### Zuigelingen, kinderen en jongeren eerder gevaccineerd met Prevenar

Zuigelingen en kinderen die eerder Prevenar hebben gekregen, kunnen Prevenar 13 krijgen om het injectieschema af te maken.

Voor kinderen in de leeftijd van **1 tot en met 5 jaar** die eerder zijn gevaccineerd met Prevenar, zal uw arts of verpleegkundige adviseren hoeveel injecties van Prevenar 13 nodig zijn.

Kinderen en jongeren van **6 tot en met 17 jaar** dienen één injectie te krijgen

Het is belangrijk om de instructies van de arts, apotheker of verpleegkundige te volgen, zodat uw kind het injectieschema afmaakt.

Als u een afspraak bent vergeten, vraag dan de arts, apotheker of verpleegkundige om advies.

### Volwassenen

Volwassenen dienen één injectie te krijgen.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u eerder een pneumokokkenvaccin heeft gekregen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## Speciale populaties

Personen die een hoger risico op pneumokokkeninfectie hebben (zoals diegenen met sikkelcelziekte of hiv-infectie), met inbegrip van diegenen die eerder zijn gevaccineerd met het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin, mogen minimaal een dosis Prevenar 13 toegediend krijgen.

Personen met een bloedvormende stamceltransplantatie mogen drie injecties ontvangen, waarbij de eerste 3 tot 6 maanden na de transplantatie wordt gegeven en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een vierde (booster) injectie wordt aanbevolen 6 maanden na de derde injectie.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk vaccin kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Prevenar 13 bij zuigelingen en kinderen (van 6 weken tot en met 5 jaar oud):**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Verminderde eetlust
- Koorts, prikkelbaarheid, pijn, gevoeligheid, roodheid, zwelling of verharding van de vaccinatieplaats, slaperigheid, rusteloze slaap
- Roodheid, verharding, zwelling van 2,5 cm tot 7,0 cm van de vaccinatieplaats (na de booster dosis en bij oudere kinderen [leeftijd van 2 tot en met 5 jaar])

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Braken, diarree
- Koorts van 39°C of meer, gevoeligheid van de vaccinatieplaats die beweging belemmert, roodheid, verharding, zwelling van 2,5 cm tot 7,0 cm van de vaccinatieplaats (na de eerste injectiereeks)
- Huiduitslag

**Soms voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin) zijn:

- Stuiptrekkingen (toevallen), inclusief stuiptrekking veroorzaakt door een hoge temperatuur
- Netelroos (urticaria of urticaria-achtige uitslag)
- Roodheid, zwelling of verharding van de vaccinatieplaats van meer dan 7 cm, huilen

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 doses van het vaccin) zijn:

- In elkaar zakken of shockachtige staat (hypotoon-hyporesponsieve episode)
- Allergische (overgevoeligheids-) reactie, inclusief zwelling van het gezicht en/of de lippen, moeite met ademen

**De volgende bijwerkingen van Prevenar 13 zijn gemeld bij kinderen en jongeren (6 tot en met 17 jaar oud):**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op 10 doses van het vaccin) zijn:

- Verminderde eetlust
- Prikkelbaarheid, pijn, gevoeligheid, roodheid, zwelling of verharding van de vaccinatieplaats, slaperigheid, onrustige slaap, gevoeligheid van de vaccinatieplaats met bewegingsbeperking

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op 10 doses van het vaccin) zijn:

- Hoofdpijn
- Braken, diarree
- Huiduitslag, netelroos (urticaria of urticaria-achtige uitslag)
- Koorts

Kinderen en jongeren met ofwel hiv-infectie, sikkelcelziekte of een bloedvormende stamceltransplantatie hadden vergelijkbare bijwerkingen, behalve dat hoofdpijn, braken, diarree, koorts, vermoeidheid en gewrichts- en spierpijn zeer vaak voorkwamen.

**De volgende aanvullende bijwerkingen zijn gezien met Prevenar 13 na het in de handel brengen bij zuigelingen en kinderen tot en met 5 jaar:**

- Ernstige allergische reactie inclusief shock (cardiovasculaire collaps), angio-oedeem (zwelling van lippen, gezicht of keel)
- Netelroos (urticaria), roodheid en irritatie (dermatitis) en jeuk (pruritus) van de vaccinatieplaats, blozen
- Vergroting van de lymfeknopen of -klieren (lymfadenopathie) in het gebied rond de vaccinatieplaats, zoals onder de arm of in de lies
- Een huiduitslag die jeukende, rode vlekken veroorzaakt (erythema multiforme)

Bij zeer prematuur geboren baby's (na of voor 28 weken zwangerschap) kunnen langere adempauzes dan normaal voorkomen gedurende 2-3 dagen na vaccinatie.

**De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Prevenar 13 bij volwassenen:**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Verminderde eetlust, hoofdpijn, diarree, overgeven (voor personen van 18 tot en met 49 jaar oud)
- Koude rillingen, vermoeidheid, uitslag, pijn, roodheid, zwelling, verharding of gevoeligheid van de vaccinatieplaats die beweging van de arm belemmert (ernstige pijn of gevoeligheid van de vaccinatieplaats voor personen van 18 tot en met 39 jaar oud en ernstige beperking van de armbeweging voor personen van 18 tot en met 39 jaar oud)
- Ergere of nieuwe pijn in uw gewrichten, ergere of nieuwe pijn in uw spieren
- Koorts (voor personen van 18 tot en met 29 jaar oud)

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Overgeven (voor personen van 50 jaar en ouder), koorts (voor personen van 30 jaar en ouder)

**Soms voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin) zijn:

- Misselijkheid
- Allergische (overgevoeligheids-)reactie, inclusief zwelling van het gezicht en/of de lippen, moeite met ademen
- Vergrote lymfeknopen of -klieren (lymfadenopathie) bij de vaccinatieplaats, zoals in de oksel

Volwassenen met hiv-infectie hadden vergelijkbare bijwerkingen behalve dat koorts en braken zeer vaak voorkwamen en misselijkheid vaak voorkwam.

Volwassenen met een bloedvormende stamceltransplantatie hadden vergelijkbare bijwerkingen behalve dat koorts en braken zeer vaak voorkwamen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Prevenar 13 is gedurende 4 dagen stabiel bij temperaturen tot 25°C. Aan het eind van deze periode dient Prevenar 13 te worden gebruikt of afgevoerd. Deze gegevens zijn bedoeld als leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van tijdelijke temperatuur afwijkingen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stoffen in dit middel zijn polysaccharide CRM<sub>197</sub>-conjugaten bestaande uit:

- 2,2 µg polysaccharide voor serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F
- 4,4 µg polysaccharide voor serotype 6B

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 32 µg dragereiwit CRM<sub>197</sub>, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,125 mg aluminium).

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, barnsteenzuur, polysorbaat 80 en water voor injecties.

## Hoe ziet Prevenar 13 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het vaccin is een witte suspensie voor injectie en wordt geleverd in een voorgevulde spuit met een enkelvoudige dosis (0,5 ml).

Verpakkingsgrootten van 1, 10 en 50, met of zonder naald. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

Fabrikant verantwoordelijk voor partijvrijgifte:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Tijdens opslag kan een witte neerslag en helder supernatant worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

Inspecteer visueel op vreemde deeltjes en / of abnormaal fysiek uiterlijk; niet gebruiken indien één of allebei wordt gevonden.

Voordat lucht uit de spuit wordt verwijderd, schud goed om een homogene witte suspensie te krijgen.

De volledige dosis toedienen.

Prevenar 13 is uitsluitend bedoeld voor intramusculair gebruik. Niet intravasculair toedienen.

Prevenar 13 mag niet worden gemengd met andere vaccins in dezelfde injectiespuit.

Prevenar 13 kan gegeven worden op hetzelfde moment als de andere vaccins voor kinderen, in dat geval moeten verschillende vaccinatieplaatsen worden gebruikt.

Prevenar 13 kan aan volwassenen van 50 jaar en ouder tegelijk met het trivalente of quadrivalente geïnactiveerde influenzavaccin gegeven worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### Prevenar 13 suspensie voor injectie in een injectieflacon met een enkelvoudige dosis Pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Prevenar 13 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is Prevenar 13 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Prevenar 13 is een pneumokokkenvaccin dat wordt gegeven aan:

- **kinderen van 6 weken tot en met 17 jaar**, ter bescherming tegen ziekten zoals meningitis (hersenvliesontsteking), sepsis of bacteriëmie (bacteriën in het bloed), pneumonie (longontsteking) en oorontstekingen
- **volwassenen van 18 jaar en ouder** ter voorkoming van ziekten zoals pneumonie (longinfectie), sepsis of bacteriëmie (bacteriën in het bloed) en meningitis (hersenvliesontsteking) veroorzaakt door 13 typen van de bacterie *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 biedt bescherming tegen 13 typen van de *Streptococcus pneumoniae*-bacterie en vervangt Prevenar, dat bescherming bood tegen 7 typen.

Het vaccin werkt door het lichaam te helpen zijn eigen antistoffen aan te maken, die u of uw kind tegen deze ziekten beschermen.

#### 2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer mag dit middel niet worden toegediend?

- U bent/uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel of voor een ander vaccin dat difterietoxoïd bevat. De stoffen in dit geneesmiddel kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind heeft een ernstige infectie met hoge koorts (boven 38°C). Als dit bij u of uw kind het geval is, dan zal de vaccinatie worden uitgesteld totdat u of uw kind zich beter voelt. Een milde infectie, zoals een verkoudheid, moet geen probleem zijn. Echter, overleg eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat de vaccinatie plaatsvindt als u of uw kind:

- nu of in het verleden medische klachten heeft of heeft gehad zoals een allergische reactie of problemen met ademen na een dosis Prevenar of Prevenar 13.
- bloedingsproblemen heeft of snel blauwe plekken krijgt.
- een verzwakt immuunsysteem heeft (zoals bijv. door een hiv-infectie); het kan zijn dat u/zij/hij niet alle voordelen van Prevenar 13 zal hebben.
- epileptische aanvallen heeft ervaren omdat mogelijk geneesmiddelen genomen moeten worden om koorts te laten zakken voordat Prevenar 13 wordt gegeven. Als uw kind niet reageert of epileptische aanvallen (toevallen) ervaart na de vaccinatie, neem onmiddellijk contact op met uw arts. Zie ook rubriek 4.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat de vaccinatie plaatsvindt als uw kind veel te vroeg werd geboren (bij een zwangerschap van 28 weken of eerder), omdat abnormaal lange adempauzes kunnen optreden gedurende 2-3 dagen na vaccinatie. Zie ook rubriek 4.

Zoals met alle vaccins zal Prevenar 13 niet alle personen beschermen die worden gevaccineerd.

Prevenar 13 zal bij kinderen alleen bescherming bieden tegen oorinfecties die worden veroorzaakt door de typen *Streptococcus pneumoniae* waarvoor het vaccin is ontwikkeld. Het zal niet beschermen tegen andere ziekteverwekkers die een oorontsteking kunnen veroorzaken.

## **Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen/vaccins?**

Uw arts kan u vragen om uw kind paracetamol of andere medicijnen die de koorts verlagen te geven voordat Prevenar 13 wordt toegediend. Dit zal helpen om sommige bijwerkingen van Prevenar 13 te verminderen.

Gebruikt u of uw kind naast Prevenar 13 nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u of uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Prevenar 13 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" kunnen echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, tijdelijk beïnvloeden.

## **Prevenar 13 bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het geneesmiddel in essentie "natriumvrij" is.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

De arts of verpleegkundige zal de aanbevolen dosis (0,5 ml) van het vaccin injecteren

in uw arm of in de arm- of beenspier van uw kind.

### Zuigelingen in de leeftijd van 6 weken tot en met 6 maanden

Gewoonlijk moet er bij uw kind een beginserie van drie injecties van het vaccin toegediend worden gevolgd door een booster dosis.

- De eerste injectie mag gegeven worden vanaf een leeftijd van zes weken.
- Elke injectie zal minimaal een maand na de vorige worden gegeven.
- Een vierde injectie (booster) zal worden gegeven bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden.
- Er zal u worden verteld wanneer uw kind terug moet komen voor een volgende injectie.

Volgens officiële aanbevelingen in uw land kan ook een alternatief schema door zorgverleners worden gebruikt. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor meer informatie.

### Te vroeg geboren zuigelingen

Uw kind krijgt een eerste kuur van drie injecties. De eerste injectie mag bij zes weken worden gegeven, met minimaal een maand tussen de doses. Als hij/zij tussen de 11 en 15 maanden oud is, krijgt uw kind een vierde injectie (booster).

### Ongevaccineerde zuigelingen, kinderen ouder dan 7 maanden en jongeren

Zuigelingen in de leeftijd van **7 tot en met 11 maanden** dienen twee injecties te krijgen. Elke injectie zal minimaal een maand na de vorige worden gegeven. Een derde injectie zal worden gegeven in het tweede levensjaar.

Kinderen in de leeftijd van **12 tot en met 23 maanden** dienen twee injecties te krijgen. De injecties zullen met een interval van minimaal twee maanden worden gegeven.

Kinderen in de leeftijd van **2 tot en met 17 jaar** dienen één injectie te krijgen.

### Zuigelingen, kinderen en jongeren eerder gevaccineerd met Prevenar

Zuigelingen en kinderen die eerder Prevenar hebben gekregen, kunnen Prevenar 13 krijgen om het injectieschema af te maken.

Voor kinderen in de leeftijd van **1 tot en met 5 jaar** die eerder zijn gevaccineerd met Prevenar, zal uw arts of verpleegkundige adviseren hoeveel injecties van Prevenar 13 nodig zijn.

Kinderen en jongeren van **6 tot en met 17 jaar** dienen één injectie te krijgen

Het is belangrijk om de instructies van de arts, apotheker of verpleegkundige te volgen, zodat uw kind het injectieschema afmaakt.

Als u een afspraak bent vergeten, vraag dan de arts, apotheker of verpleegkundige om advies.

### Volwassenen

Volwassenen dienen één injectie te krijgen.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u eerder een pneumokokkenvaccin heeft gekregen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## Speciale populaties

Personen die een hoger risico op pneumokokkeninfectie hebben (zoals diegenen met sikkelcelziekte of hiv-infectie), met inbegrip van diegenen die eerder zijn gevaccineerd met het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin, mogen minimaal een dosis Prevenar 13 toegediend krijgen.

Personen met een bloedvormende stamceltransplantatie mogen drie injecties ontvangen, waarbij de eerste 3 tot 6 maanden na de transplantatie wordt gegeven en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een vierde (booster) injectie wordt aanbevolen 6 maanden na de derde injectie.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk vaccin kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Prevenar 13 bij zuigelingen en kinderen (van 6 weken tot en met 5 jaar oud):**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Verminderde eetlust
- Koorts, prikkelbaarheid, pijn, gevoeligheid, roodheid, zwelling of verharding van de vaccinatieplaats, slaperigheid, rusteloze slaap
- Roodheid, verharding, zwelling van 2,5 cm tot 7,0 cm van de vaccinatieplaats (na de booster dosis en bij oudere kinderen [leeftijd van 2 tot en met 5 jaar])

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Braken, diarree
- Koorts van 39°C of meer, gevoeligheid van de vaccinatieplaats die beweging belemmert, roodheid, verharding, zwelling van 2,5 cm tot 7,0 cm van de vaccinatieplaats (na de eerste injectiereeks)
- Huiduitslag

**Soms voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin) zijn:

- Stuipen (toevallen), inclusief stuipen veroorzaakt door een hoge temperatuur
- Netelroos (urticaria of urticaria-achtige uitslag)
- Roodheid, zwelling of verharding van de vaccinatieplaats van meer dan 7 cm, huilen

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 doses van het vaccin) zijn:

- In elkaar zakken of shockachtige staat (hypotoon-hyporesponsieve episode)
- Allergische (overgevoeligheids-) reactie, inclusief zwelling van het gezicht en/of de lippen, moeite met ademen

**De volgende bijwerkingen van Prevenar 13 zijn gemeld bij kinderen en jongeren (6 tot en met 17 jaar oud):**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op 10 doses van het vaccin) zijn:

- Verminderde eetlust
- Prikkelbaarheid, pijn, gevoeligheid, roodheid, zwelling of verharding van de vaccinatieplaats, slaperigheid, onrustige slaap, gevoeligheid van de vaccinatieplaats met bewegingsbeperking

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op 10 doses van het vaccin) zijn:

- Hoofdpijn
- Braken, diarree
- Huiduitslag, netelroos (urticaria of urticaria-achtige uitslag)
- Koorts

Kinderen en jongeren met ofwel hiv-infectie, sikkelcelziekte of een bloedvormende stamceltransplantatie hadden vergelijkbare bijwerkingen, behalve dat hoofdpijn, braken, diarree, koorts, vermoeidheid en gewrichts- en spierpijn zeer vaak voorkwamen.

**De volgende aanvullende bijwerkingen zijn gezien met Prevenar 13 na het in de handel brengen bij zuigelingen en kinderen tot en met 5 jaar:**

- Ernstige allergische reactie inclusief shock (cardiovasculaire collaps), angio-oedeem (zwelling van lippen, gezicht of keel)
- Netelroos (urticaria), roodheid en irritatie (dermatitis) en jeuk (pruritus) van de vaccinatieplaats, blozen
- Vergroting van de lymfeknopen of -klieren (lymfadenopathie) in het gebied rond de vaccinatieplaats, zoals onder de arm of in de lies
- Een huiduitslag die jeukende, rode vlekken veroorzaakt (erythema multiforme)

Bij zeer prematuur geboren baby's (na of voor 28 weken zwangerschap) kunnen langere adempauzes dan normaal voorkomen gedurende 2-3 dagen na vaccinatie.

**De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Prevenar 13 bij volwassenen:**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Verminderde eetlust, hoofdpijn, diarree, overgeven (voor personen van 18 tot en met 49 jaar oud)
- Koude rillingen, vermoeidheid, uitslag, pijn, roodheid, zwelling, verharding of gevoeligheid van de vaccinatieplaats die beweging van de arm belemmert (ernstige pijn of gevoeligheid van de vaccinatieplaats voor personen van 18 tot en met 39 jaar oud en ernstige beperking van de armbeweging voor personen van 18 tot en met 39 jaar oud)
- Ergere of nieuwe pijn in uw gewrichten, ergere of nieuwe pijn in uw spieren
- Koorts (voor personen van 18 tot en met 29 jaar oud)

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Overgeven (voor personen van 50 jaar en ouder), koorts (voor personen van 30 jaar en ouder)

**Soms voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin) zijn:

- Misselijkheid
- Allergische (overgevoeligheids-)reactie, inclusief zwelling van het gezicht en/of de lippen, moeite met ademen
- Vergrote lymfeknopen of -klieren (lymfadenopathie) bij de vaccinatieplaats, zoals in de oksel

Volwassenen met hiv-infectie hadden vergelijkbare bijwerkingen behalve dat koorts en braken zeer vaak voorkwamen en misselijkheid vaak voorkwam.

Volwassenen met een bloedvormende stamceltransplantatie hadden vergelijkbare bijwerkingen behalve dat koorts en braken zeer vaak voorkwamen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stoffen in dit middel zijn polysaccharide CRM<sub>197</sub>-conjugaten bestaande uit:

- 2,2 µg polysaccharide voor serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F
- 4,4 µg polysaccharide voor serotype 6B

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 32 µg dragereiwit CRM<sub>197</sub>, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,125 mg aluminium).

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, barnsteenzuur, polysorbaat 80 en water voor injecties.

#### **Hoe ziet Prevenar 13 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Het vaccin is een witte suspensie voor injectie en wordt geleverd in een injectieflacon met een enkelvoudige dosis (0,5 ml). Verpakkingsgrootten van 1, 5, 10, 25 en 50 injectieflacons. Niet alle

genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:      Fabrikant verantwoordelijk voor partijvrijgifte:

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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  
farmaceutvske 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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Tijdens opslag kan een witte neerslag en helder supernatant worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

Inspecteer visueel op vreemde deeltjes en / of abnormaal fysiek uiterlijk; niet gebruiken indien één of allebei wordt gevonden.

Goed schudden vóór gebruik om een homogene witte suspensie te krijgen.

De volledige dosis toedienen.

Prevenar 13 is uitsluitend bedoeld voor intramusculair gebruik. Niet intravasculair toedienen.

Prevenar 13 mag niet worden gemengd met andere vaccins in dezelfde injectiespuit.

Prevenar 13 kan gegeven worden op hetzelfde moment als de andere vaccins voor kinderen, in dat geval moeten verschillende vaccinatieplaatsen worden gebruikt.

Prevenar 13 kan aan volwassenen van 50 jaar en ouder tegelijk met het trivalente of quadrivalente geïnactiveerde influenzavaccin gegeven worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Prevenar 13 suspensie voor injectie in een meervoudige dosis container** Pneumokokkenpolysaccharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit vaccin ontvangt want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Prevenar 13 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Prevenar 13 en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Prevenar 13 is een pneumokokkenvaccin dat wordt gegeven aan:

- **kinderen van 6 weken tot en met 17 jaar**, ter bescherming tegen ziekten zoals meningitis (hersenvliesontsteking), sepsis of bacteriëmie (bacteriën in het bloed), pneumonie (longontsteking) en oorontstekingen
- **volwassenen van 18 jaar en ouder** ter voorkoming van ziekten zoals pneumonie (longinfectie), sepsis of bacteriëmie (bacteriën in het bloed) en meningitis (hersenvliesontsteking) veroorzaakt door 13 typen van de bacterie *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 biedt bescherming tegen 13 typen van de *Streptococcus pneumoniae*-bacterie en vervangt Prevenar, dat bescherming bood tegen 7 typen.

Het vaccin werkt door het lichaam te helpen zijn eigen antistoffen aan te maken, die u of uw kind tegen deze ziekten beschermen.

#### **2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag dit middel niet worden toegediend?**

- U bent/uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel of voor een ander vaccin dat difterietoxoïd bevat. De stoffen in dit geneesmiddel kunt u vinden in rubriek 6.
- U of uw kind heeft een ernstige infectie met hoge koorts (boven 38°C). Als dit bij u of uw kind het geval is, dan zal de vaccinatie worden uitgesteld totdat u of uw kind zich beter voelt. Een milde infectie, zoals een verkoudheid, moet geen probleem zijn. Echter, overleg eerst met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat de vaccinatie plaatsvindt als u of uw kind:

- nu of in het verleden medische klachten heeft of heeft gehad zoals een allergische reactie of problemen met ademen na een dosis Prevenar of Prevenar 13.
- bloedingsproblemen heeft of snel blauwe plekken krijgt.
- een verzwakt immuunsysteem heeft (zoals bijv. door een hiv-infectie); het kan zijn dat u/zij/hij niet alle voordelen van Prevenar 13 zal hebben.
- epileptische aanvallen heeft ervaren omdat mogelijk geneesmiddelen genomen moeten worden om koorts te laten zakken voordat Prevenar 13 wordt gegeven. Als uw kind niet reageert of epileptische aanvallen (toevallen) ervaart na de vaccinatie, neem onmiddellijk contact op met uw arts. Zie ook rubriek 4.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat de vaccinatie plaatsvindt als uw kind veel te vroeg werd geboren (bij een zwangerschap van 28 weken of eerder), omdat abnormaal lange adempauzes kunnen optreden gedurende 2-3 dagen na vaccinatie. Zie ook rubriek 4.

Zoals met alle vaccins zal Prevenar 13 niet alle personen beschermen die worden gevaccineerd.

Prevenar 13 zal bij kinderen alleen bescherming bieden tegen oorinfecties die worden veroorzaakt door de typen *Streptococcus pneumoniae* waarvoor het vaccin is ontwikkeld. Het zal niet beschermen tegen andere ziekteverwekkers die een oorontsteking kunnen veroorzaken.

## **Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen/vaccins?**

Uw arts kan u vragen om uw kind paracetamol of andere medicijnen die de koorts verlagen te geven voordat Prevenar 13 wordt toegediend. Dit zal helpen om sommige bijwerkingen van Prevenar 13 te verminderen.

Gebruikt u of uw kind naast Prevenar 13 nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken of heeft u of uw kind kort geleden een ander vaccin toegediend gekregen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Prevenar 13 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige bijwerkingen die genoemd worden in rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen" kunnen echter de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, tijdelijk beïnvloeden.

## **Prevenar 13 bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het geneesmiddel in essentie "natriumvrij" is.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

De arts of verpleegkundige zal de aanbevolen dosis (0,5 ml) van het vaccin injecteren

in uw arm of in de arm- of beenspier van uw kind.

### Zuigelingen in de leeftijd van 6 weken tot en met 6 maanden

Gewoonlijk moet er bij uw kind een beginserie van drie injecties van het vaccin toegediend worden gevolgd door een booster dosis.

- De eerste injectie mag gegeven worden vanaf een leeftijd van zes weken.
- Elke injectie zal minimaal een maand na de vorige worden gegeven.
- Een vierde injectie (booster) zal worden gegeven bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden.
- Er zal u worden verteld wanneer uw kind terug moet komen voor een volgende injectie.

Volgens officiële aanbevelingen in uw land kan ook een alternatief schema door zorgverleners worden gebruikt. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voor meer informatie.

### Te vroeg geboren zuigelingen

Uw kind krijgt een eerste kuur van drie injecties. De eerste injectie mag bij zes weken worden gegeven, met minimaal een maand tussen de doses. Als hij/zij tussen de 11 en 15 maanden oud is, krijgt uw kind een vierde injectie (booster).

### Ongevaccineerde zuigelingen, kinderen ouder dan 7 maanden en jongeren

Zuigelingen in de leeftijd van **7 tot en met 11 maanden** dienen twee injecties te krijgen. Elke injectie zal minimaal een maand na de vorige worden gegeven. Een derde injectie zal worden gegeven in het tweede levensjaar.

Kinderen in de leeftijd van **12 tot en met 23 maanden** dienen twee injecties te krijgen. De injecties zullen met een interval van minimaal twee maanden worden gegeven.

Kinderen in de leeftijd van **2 tot en met 17 jaar** dienen één injectie te krijgen.

### Zuigelingen, kinderen en jongeren eerder gevaccineerd met Prevenar

Zuigelingen en kinderen die eerder Prevenar hebben gekregen, kunnen Prevenar 13 krijgen om het injectieschema af te maken.

Voor kinderen in de leeftijd van **1 tot en met 5 jaar** die eerder zijn gevaccineerd met Prevenar, zal uw arts of verpleegkundige adviseren hoeveel injecties van Prevenar 13 nodig zijn.

Kinderen en jongeren van **6 tot en met 17 jaar** dienen één injectie te krijgen

Het is belangrijk om de instructies van de arts, apotheker of verpleegkundige te volgen, zodat uw kind het injectieschema afmaakt.

Als u een afspraak bent vergeten, vraag dan de arts, apotheker of verpleegkundige om advies.

### Volwassenen

Volwassenen dienen één injectie te krijgen.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u eerder een pneumokokkenvaccin heeft gekregen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## Speciale populaties

Personen die een hoger risico op pneumokokkeninfectie hebben (zoals diegenen met sikkelcelziekte of hiv-infectie), met inbegrip van diegenen die eerder zijn gevaccineerd met het 23-valente pneumokokkenpolysaccharidevaccin, mogen minimaal een dosis Prevenar 13 toegediend krijgen.

Personen met een bloedvormende stamceltransplantatie mogen drie injecties ontvangen, waarbij de eerste 3 tot 6 maanden na de transplantatie wordt gegeven en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een vierde (booster) injectie wordt aanbevolen 6 maanden na de derde injectie.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk vaccin kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Prevenar 13 bij zuigelingen en kinderen (van 6 weken tot en met 5 jaar oud):**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Verminderde eetlust
- Koorts, prikkelbaarheid, pijn, gevoeligheid, roodheid, zwelling of verharding van de vaccinatieplaats, slaperigheid, rusteloze slaap
- Roodheid, verharding, zwelling van 2,5 cm tot 7,0 cm van de vaccinatieplaats (na de booster dosis en bij oudere kinderen [leeftijd van 2 tot en met 5 jaar])

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Braken, diarree
- Koorts van 39°C of meer, gevoeligheid van de vaccinatieplaats die beweging belemmert, roodheid, verharding, zwelling van 2,5 cm tot 7,0 cm van de vaccinatieplaats (na de eerste injectiereeks)
- Huiduitslag

**Soms voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin) zijn:

- Stuiptrekkingen (toevallen), inclusief stuiptrekkingen veroorzaakt door een hoge temperatuur
- Netelroos (urticaria of urticaria-achtige uitslag)
- Roodheid, zwelling of verharding van de vaccinatieplaats van meer dan 7 cm, huilen

**Zelden voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 doses van het vaccin) zijn:

- In elkaar zakken of shockachtige staat (hypotoon-hyporesponsieve episode)
- Allergische (overgevoeligheids-) reactie, inclusief zwelling van het gezicht en/of de lippen, moeite met ademen

**De volgende bijwerkingen van Prevenar 13 zijn gemeld bij kinderen en jongeren (6 tot en met 17 jaar oud):**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op 10 doses van het vaccin) zijn:

- Verminderde eetlust
- Prikkelbaarheid, pijn, gevoeligheid, roodheid, zwelling of verharding van de vaccinatieplaats, slaperigheid, onrustige slaap, gevoeligheid van de vaccinatieplaats met bewegingsbeperking

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op 10 doses van het vaccin) zijn:

- Hoofdpijn
- Braken, diarree
- Huiduitslag, netelroos (urticaria of urticaria-achtige uitslag)
- Koorts

Kinderen en jongeren met ofwel hiv-infectie, sikkelcelziekte of een bloedvormende stamceltransplantatie hadden vergelijkbare bijwerkingen, behalve dat hoofdpijn, braken, diarree, koorts, vermoeidheid en gewrichts- en spierpijn zeer vaak voorkwamen.

**De volgende aanvullende bijwerkingen zijn gezien met Prevenar 13 na het in de handel brengen bij zuigelingen en kinderen tot en met 5 jaar:**

- Ernstige allergische reactie inclusief shock (cardiovasculaire collaps), angio-oedeem (zwelling van lippen, gezicht of keel)
- Netelroos (urticaria), roodheid en irritatie (dermatitis) en jeuk (pruritus) van de vaccinatieplaats, blozen
- Vergroting van de lymfeknopen of -klieren (lymfadenopathie) in het gebied rond de vaccinatieplaats, zoals onder de arm of in de lies
- Een huiduitslag die jeukende, rode vlekken veroorzaakt (erythema multiforme)

Bij zeer prematuur geboren baby's (na of voor 28 weken zwangerschap) kunnen langere adempauzes dan normaal voorkomen gedurende 2-3 dagen na vaccinatie.

**De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor Prevenar 13 bij volwassenen:**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Verminderde eetlust, hoofdpijn, diarree, overgeven (voor personen van 18 tot en met 49 jaar oud)
- Koude rillingen, vermoeidheid, uitslag, pijn, roodheid, zwelling, verharding of gevoeligheid van de vaccinatieplaats die beweging van de arm belemmert (ernstige pijn of gevoeligheid van de vaccinatieplaats voor personen van 18 tot en met 39 jaar oud en ernstige beperking van de armbeweging voor personen van 18 tot en met 39 jaar oud)
- Ergere of nieuwe pijn in uw gewrichten, ergere of nieuwe pijn in uw spieren
- Koorts (voor personen van 18 tot en met 29 jaar oud)

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 doses van het vaccin) zijn:

- Overgeven (voor personen van 50 jaar en ouder), koorts (voor personen van 30 jaar en ouder)

**Soms voorkomende bijwerkingen** (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 doses van het vaccin) zijn:

- Misselijkheid
- Allergische (overgevoeligheids-)reactie, inclusief zwelling van het gezicht en/of de lippen, moeite met ademen
- Vergrote lymfeknopen of -klieren (lymfadenopathie) bij de vaccinatieplaats, zoals in de oksel

Volwassenen met hiv-infectie hadden vergelijkbare bijwerkingen behalve dat koorts en braken zeer vaak voorkwamen en misselijkheid vaak voorkwam.

Volwassenen met een bloedvormende stamceltransplantatie hadden vergelijkbare bijwerkingen behalve dat koorts en braken zeer vaak voorkwamen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Na het eerste gebruik kan het product gedurende maximaal 28 dagen in de koelkast worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stoffen in dit middel zijn polysaccharide CRM<sub>197</sub>-conjugaten bestaande uit:

- 2,2 µg polysaccharide voor serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F en 23F
- 4,4 µg polysaccharide voor serotype 6B

1 dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 32 µg dragereiwit CRM<sub>197</sub>, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,125 mg aluminium).

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, barnsteenzuur, polysorbaat 80, 2-fenoxyethanol en water voor injecties.

#### **Hoe ziet Prevenar 13 eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Het vaccin is een witte suspensie voor injectie en wordt geleverd in een meervoudige dosis container

(4 x 0,5 ml doses). Verpakkingsgrootten van 1, 5, 10, 25 en 50 containers. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:	Fabrikant verantwoordelijk voor partijvrijgifte:
Pfizer Europe MA EEIG	Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Boulevard de la Plaine 17	Rijksweg 12
1050 Brussel	B-2870 Puurs
België	België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel.: + 386 (0) 1 52 11 400

**Ireland**

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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Simi: + 354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Tijdens opslag kan een witte neerslag en helder supernatant worden waargenomen. Dit is geen teken van bederf.

Inspecteer visueel op vreemde deeltjes en / of abnormaal fysiek uiterlijk; niet gebruiken indien één of allebei wordt gevonden.

Goed schudden vóór gebruik om een homogene witte suspensie te krijgen.

De volledige dosis toedienen.

Prevenar 13 is uitsluitend bedoeld voor intramusculair gebruik. Niet intravasculair toedienen.

Prevenar 13 mag niet worden gemengd met andere vaccins in dezelfde injectiespuit.

Prevenar 13 kan gegeven worden op hetzelfde moment als de andere vaccins voor kinderen, in dat geval moeten verschillende vaccinatieplaatsen worden gebruikt.

Prevenar 13 kan aan volwassenen van 50 jaar en ouder tegelijk met het trivalente of quadrivalente geïnactiveerde influenzavaccin gegeven worden.

Na het eerste gebruik kan het product gedurende maximaal 28 dagen in de koelkast worden bewaard.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.