

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (13-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) inneholder:

Pneumokokk-polysakkarid serotype 1 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 3 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 4 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 5 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 6A ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 6B ¹	4,4 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 7F ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 9V ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 14 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 18C ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 19A ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 19F ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 23F ¹	2,2 µg

¹Konjugert til CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorbent på aluminiumfosfat.

1 dose (0,5 ml) inneholder cirka 32 µg CRM₁₉₇-bærerprotein og 0,125 mg aluminium.

Hjelpestoffer med kjent effekt

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt.6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon.
Vaksinen er en homogen, hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom, pneumoni og akutt otitis media forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos spedbarn, barn og ungdom fra 6 uker til 17 år.

Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom og pneumoni forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*, hos voksne ≥ 18 år og hos eldre.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for informasjon om beskyttelse mot spesifikke pneumokokkserotyper.

Bruk av Prevenar 13 bør baseres på offisielle anbefalinger der det er tatt hensyn til risikoen for invasiv sykdom og pneumoni hos de ulike aldersgrupper, underliggende komorbiditeter samt variasjonen av serotype-epidemiologi i ulike geografiske områder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vaksinasjonsprogrammer for Prevenar 13 bør baseres på offisielle anbefalinger.

Dosering

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Det anbefales at spedbarn som får en første dose med Prevenar 13 fullfører vaksinasjonsprogrammet med Prevenar 13.

Spedbarn i alderen 6 uker – 6 måneder

Tredose primærserie

Anbefalt vaksinasjonsprogram består av fire doser, hver på 0,5 ml. Primærvaksinasjon for spedbarn består av tre doser, den første dosen gis normalt ved 2-månedersalder og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. Den første dosen kan gis allerede ved seks ukers alder. Den fjerde (booster) dosen anbefales mellom 11- og 15 måneders alder.

Todose primærserie

Alternativt kan en serie med tre doser, hver på 0,5 ml, gis når Prevenar 13 gis som en del av barnevaksinasjonsprogrammet for spedbarn. Den første dosen kan administreres fra 2-månedersalder, med den andre dosen 2 måneder senere. Den tredje (booster) dosen anbefales mellom 11- og 15 måneders alder (se pkt. 5.1).

Premature barn (< 37 ukers gestasjon)

Hos premature barn består den anbefalte immuniseringsserien av fire doser, hver på 0,5 ml. Den primære spedbarnsserien består av tre doser, der den første dosen gis ved 2 måneders alder og med minst 1 måneds intervall mellom dosene. Den første dosen kan gis så tidlig som ved 6 ukers alder. Den fjerde dosen (boosterdose) anbefales mellom 11 og 15 måneders alder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Uvaksinerte spedbarn og barn \geq 7 måneder

Spedbarn i alderen 7–11 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En tredje dose er anbefalt i det andre leveåret.

Barn i alderen 12–23 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et intervall på minst 2 måneder mellom dosene (se pkt. 5.1).

Barn og ungdom i alderen 2–17 år

Én enkeltdose på 0,5 ml.

Prevenar 13 vaksinasjonsprogram for spedbarn og barn som tidligere er vaksinert med Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F)

Prevenar 13 inneholder de samme 7 serotypene som er inkludert i Prevenar, med samme bærerprotein CRM₁₉₇.

Spedbarn og barn som har startet vaksinasjon med Prevenar kan skifte til Prevenar 13 når som helst i programmet.

Yngre barn (12-59 måneder) fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent)

Yngre barn som blir betraktet som fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent) bør få en dose med 0,5 ml Prevenar 13 for å frembringe immunresponser mot de 6 ekstra serotypene. Denne dosen med Prevenar 13 bør administreres minst 8 uker etter siste dose med Prevenar (7-valent) (se avsnitt 5.1).

Barn og ungdom 5-17 år

Barn 5 til 17 år kan få én enkeltdose med Prevenar 13 hvis de har blitt tidligere vaksinert med én eller flere doser med Prevenar. Denne dosen med Prevenar 13 bør administreres minst 8 uker etter siste dose med Prevenar (7-valent) (se pkt.5.1).

Voksne ≥ 18 år og eldre

Én enkeltdose.

Eventuelt behov for revaksinerings med en påfølgende dose av Prevenar 13 er ikke fastslått.

Dersom bruk av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine anses som hensiktsmessig, bør Prevenar 13 gis først, uavhengig av eventuell tidligere pneumokokkvaksinering (se pkt. 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Personer som har underliggende tilstander som predisponerer for invasiv pneumokokksykdom (som sigdcellesykdom eller HIV-infeksjon), inkludert personer som tidligere er vaksinert med én eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, kan få minst én dose Prevenar 13 (se pkt. 5.1).

Hos personer med hematopoietisk stamcelletransplantat (HSCT) består den anbefalte immuniseringsserien av fire doser Prevenar 13, hver på 0,5 ml. Den primære serien består av tre doser, der den første dosen gis 3 til 6 måneder etter HSCT og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En fjerde dose (boosterdose) anbefales 6 måneder etter den tredje dosen (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal gis ved intramuskulær injeksjon. Anbefalte områder er anterolateralt område på låret (muskelen vastus lateralis) hos spedbarn eller i deltoidmuskelen i overarmen hos barn og voksne.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet under pkt. 6.1 eller difteritoksoid.

I likhet med andre vaksiner skal administrasjon av Prevenar 13 utsettes hos pasienter som lider av akutt, alvorlig febersykdom. Mindre infeksjoner som forkjølelser skal imidlertid ikke gjøre det nødvendig å utsette vaksinasjonen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Prevenar 13 skal ikke administreres intravaskulært.

Som med alle injiserbare vaksiner, skal egnet medisinsk behandling og overvåkning alltid være tilgjengelig i tilfelle det oppstår en sjelden anafylaktisk reaksjon etter injeksjon av vaksinen.

Vaksinen bør ikke gis som en intramuskulær injeksjon til personer med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser som kontraindiserer intramuskulær injeksjon, men kan gis subkutant hvis den potensielle fordelene klart oppveier risikoen (se pkt. 5.1).

Prevenar 13 beskytter kun mot *Streptococcus pneumoniae*-serotypene i vaksinen, og ikke mot andre mikroorganismer som forårsaker invasiv sykdom, pneumoni eller otitis media. Som med hvilken som helst vaksine, beskytter ikke Prevenar 13 alle vaksinerte individer mot pneumokokksykdom. For den nyeste epidemiologiske informasjon i landet ditt, bør du konferere med den relevante nasjonale organisasjonen (Folkehelseinstituttet).

Personer med svekket immunrespons, uansett om det skyldes immunsupprimerende behandling, en genetisk defekt, infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) eller andre årsaker, kan ha redusert antistoffrespons på aktiv immunisering.

Data på sikkerhet og immunogenisitet er tilgjengelig for et begrenset antall personer med sigdcellesykdom, HIV-infeksjon eller med hematopoietisk stamcelletransplantat (se pkt. 5.1). Data på sikkerhet og immunogenisitet for Prevenar 13 er ikke tilgjengelig for personer i andre spesifikke immunkompromitterte grupper (f.eks. med malignitet eller nefrotisk syndrom), og vaksineringsbør vurderes individuelt.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er essensielt natriumfritt.

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

I kliniske studier utviste Prevenar 13 immunrespons mot alle tretten serotypene som er inkludert i vaksinen. Immunresponsen til serotype 3 etter booster-dosen viste ingen økning utover nivåene som er sett etter vaksinasjonsserien for spedbarn. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for induksjon av serotype 3 immunologisk hukommelse er ikke kjent (se pkt. 5.1).

Andelen av funksjonelle antistoff respondere (OPA titer $\geq 1:8$) mot serotype 1, 3 og 5 var høy. Geometrisk, gjennomsnittlig OPA titer var imidlertid lavere enn for hver av de andre vaksineserotypene. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for beskyttende effekt er ikke kjent (se pkt. 5.1).

Begrensede data har vist at Prevenar 7-valent (primærvaksinasjon med tre doser) induserer en akseptabel immunrespons hos spedbarn med sigdcellesykdom med en sikkerhetsprofil lik den som er observert i ikke-høyrisikogrupper (se pkt. 5.1).

Barn under 2 år bør få alderstilpasset Prevenar 13-vaksinasjonsserie (se pkt. 4.2). Bruk av pneumokokk-konjugatvaksiner erstatter ikke bruk av 23-valente pneumokokk-polysakkaridvaksiner hos barn ≥ 2 år med tilstander (f.eks. sigdcellesykdom, aspleni, HIV-infeksjon, kronisk sykdom eller som har redusert immunforsvar) som øker risikoen for invasiv sykdom på grunn av *Streptococcus pneumoniae*. Når anbefalt skal barn ≥ 24 måneder som allerede er primet med Prevenar 13 få 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. Intervallet mellom 13-valent konjugert pneumokokkvaksine (Prevenar 13) og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine skal være minst 8 uker. Det finnes ikke tilgjengelige data som indikerer hvorvidt administrasjon av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine til ikke-primede barn eller til barn primet med Prevenar 13 vil kunne medføre hyporespons ved fremtidige doser av Prevenar 13.

Den potensielle risikoen for apné og behovet for respiratorisk overvåking i 48–72 timer bør vurderes ved primærvaksinasjon av svært premature spedbarn (født ≤ 28 . uke i svangerskapet), og spesielt for de med en tidligere historie av respiratorisk umodenhet. Siden fordelene med vaksinasjon er høy for denne gruppen spedbarn, bør vaksinasjon gjennomføres og ikke utsettes.

For serotyper som inngår i vaksinen forventes beskyttelse mot otitis media å være lavere enn mot invasiv sykdom. Otitis media kan forårsakes av mange andre organismer enn pneumokokksertypene i

vaksinen, og den totale beskyttelsen mot otitis media forventes derfor å være lav (se pkt. 5.1)

Når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), er hyppigheten av febrile reaksjoner lik den man ser når Prevenar (7-valent) administreres samtidig med Infanrix hexa (se pkt. 4.8). Økende antall rapporter om kramper (med eller uten feber) og hypotonisk-hyporesponsiv episode (HHE) ble observert ved samtidig administrering av Prevenar 13 og Infanrix hexa (se pkt. 4.8).

Antipyretisk behandling bør initieres i henhold til lokale behandlingsrutiner for barn med krampesykdom eller med tidligere feberkramper og for alle barn som får Prevenar 13 samtidig med vaksiner som inneholder helcelle-kikhoste.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Prevenar 13 kan gis samtidig med følgende vaksineantigener, enten som monovalente eller kombinasjonsvaksiner: difteri, tetanus, acellulær eller helcelle-kikhoste, *Haemophilus influenzae* type b, inaktivert poliomyelitt, hepatitt B (se pkt. 4.4 for veiledning om Infanrix hexa), meningokokk serogruppe C, meslinger, kusma, røde hunder, vannkopper og rotavirus vaksine.

Prevenar 13 kan også gis samtidig med tetanustoksoid-konjugert meningokokkpolysakkaridvaksine mot serogruppene A, C, W og Y til barn mellom 12 og 23 måneders alder som er primet med Prevenar 13 (i henhold til lokale anbefalinger).

Data fra en klinisk studie etter markedsføring som evaluerte virkningen av profylaktisk bruk av febernedsettende legemidler (ibuprofen og paracetamol) på immunresponsen til Prevenar 13, antyder at administrering av paracetamol samtidig eller innenfor samme dag som vaksinasjonsdagen kan redusere immunresponsen til Prevenar 13 etter barnevaksinasjonsserien. Respons på booster-dosen administrert ved 12 måneder var upåvirket. Den kliniske signifikansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Barn og ungdom 6 til 17 år

Ingen data er for tiden tilgjengelig med hensyn til samtidig bruk med andre vaksiner.

Voksne 18 til 49 år

Ingen data er tilgjengelig med hensyn til samtidig bruk med andre vaksiner.

Voksne i alderen 50 år og eldre

Prevenar 13 kan administreres samtidig med sesongens trivalente, inaktiverede influensavaksine (TIV).

I to studier med voksne i alderen 50-59 og 65 år og eldre, ble det vist at Prevenar 13 kan gis samtidig med trivalent, inaktivert influensavaksine (TIV). Responsen på alle tre TIV-antigenene var sammenlignbar når TIV ble gitt alene eller samtidig med Prevenar 13.

Når Prevenar 13 ble gitt samtidig med TIV, var immunresponsen på Prevenar 13 lavere enn når Prevenar 13 ble gitt alene. Det var imidlertid ingen langtidsvirkning på nivåene av sirkulerende antistoffer.

I en tredje studie med voksne i alderen 50-93 år, ble det vist at Prevenar 13 kan gis samtidig med sesongens kvadrivalente, inaktiverede influensavaksine (QIV). Immunresponsen på alle fire QIV-stammene var ikke-inferior når Prevenar 13 ble gitt samtidig med QIV, sammenlignet med når QIV ble gitt alene.

Immunresponsen på Prevenar 13 var ikke-inferior når Prevenar 13 ble gitt samtidig med QIV, sammenlignet med når Prevenar 13 ble gitt alene. Som ved samtidig administrering av trivalente vaksiner var immunresponsen for noen pneumokokkserotyper lavere når begge vaksinene ble gitt samtidig.

Samtidig bruk av andre vaksiner er ikke undersøkt.

Forskjellige injiserbare vaksiner skal alltid gis på ulike injeksjonssteder.

Samtidig administrering av Prevenar 13 og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine er ikke studert. I kliniske studier der Prevenar 13 ble gitt ett år etter 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, var immunresponsen på alle serotyper lavere enn når Prevenar 13 ble gitt til personer som ikke tidligere var immunisert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av 13-valent pneumokokk-konjugatvaksine hos gravide kvinner. Derfor bør bruken av Prevenar 13 unngås under svangerskapet.

Amming

Det er ukjent om 13-valent pneumokokk-konjugatvaksine blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Prevenar 13 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene nevnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger", kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner midlertidig.

4.8 Bivirkninger

Analyse av hyppigheten av rapporter etter markedsføring antyder en potensiell økt risiko for kramper, med eller uten feber, og HHE når grupper som har rapportert bruk av Prevenar 13 med Infanrix hexa, blir sammenlignet med de som rapporterte bruk av kun Prevenar 13.

Bivirkninger for alle aldersgrupper rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring, er under dette punktet oppgitt etter organsystemklasse og avtakende hyppighet og alvorlighetsgrad. Hyppigheten er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Sikkerheten til vaksinen ble vurdert i kontrollerte kliniske studier der 14 267 doser ble gitt til 4429 friske spedbarn fra 6 ukers alder ved første vaksinasjon og 11–16 måneder ved booster-dosen. I alle studier av spedbarn ble Prevenar 13 administrert samtidig med vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet (se pkt. 4.5).

Sikkerhet hos 354 tidligere uvaksinerte barn (7 måneder til 5 år) ble også vurdert.

De oftest rapporterte bivirkningene hos barn fra 6 uker til 5 år var reaksjoner på injeksjonsstedet, feber, irritabilitet, redusert appetitt og økt og/eller redusert søvn.

I en klinisk studie hos spedbarn vaksinert ved 2-, 3- og 4-månedersalderen ble feber ≥ 38 °C rapportert med en høyere hyppighet blant spedbarn som fikk Prevenar (7-valent) samtidig med Infanrix hexa (28,3 % til 42,3 %) enn spedbarn som fikk Infanrix hexa alene (15,6 % til 23,1 %). Etter en boosterdose ved 12- til 15-månedersalderen, ble det rapportert om feber ≥ 38 °C hos 50 % av spedbarn som fikk Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa samtidig sammenlignet med 33,6 % av spedbarn som fikk Infanrix hexa alene. Disse reaksjonene var for det meste moderate (mindre eller lik 39 °C) og forbigående.

Det ble rapportert høyere forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet hos barn over 12 måneder sammenlignet med forekomster hos spedbarn under primærserien med Prevenar 13.

Bivirkninger fra kliniske studier

I kliniske studier var sikkerhetsprofilen til Prevenar 13 lik Prevenar. Følgende frekvenser er basert på bivirkninger med Prevenar 13 registrert i kliniske studier:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: Overfølsomhetsreaksjon inkludert ansiktsødem, dyspné, bronkospasme

Nevrologiske sykdommer:

Mindre vanlige: Kramper (inkludert feberkramper)

Sjeldne: Hypotonisk-hyporesponsiv episode

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Redusert appetitt

Vanlige: Oppkast; diaré

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: Utslett

Mindre vanlige: Urtikaria eller urtikarialignende utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: Feber; irritabilitet; erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse eller smerter/ømheter; søvnighet; urolig søvn
Erytem på injeksjonsstedet eller hardhet/hevelse på 2,5–7,0 cm (etter booster-dosen og hos eldre barn [i alderen 2 til 5 år])

Vanlige: Feber > 39 °C; nedsatt bevegelse på injeksjonsstedet (på grunn av smerte); erytem på injeksjonsstedet eller hardhet/hevelse på 2,5–7,0 cm (etter spedbarnsserien)

Mindre vanlige: Erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse på $> 7,0$ cm; gråting

Bivirkninger fra erfaring etter markedsføring med Prevenar 13

Selv om følgende bivirkninger ikke ble observert hos spedbarn og barn i kliniske studier med Prevenar 13, betraktes de som bivirkninger av Prevenar 13 ettersom erfaringene ble rapportert etter markedsføring. Fordi bivirkningene kommer fra spontane rapporter kan ikke frekvensen anslås og er derfor ikke kjent.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Lymfadenopati (lokalisert i området ved injeksjonsstedet)

Forstyrrelser i immunsystemet:

Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon inkludert sjokk, angioødem

Hud- og underhudssykdommer:

Erythema multiforme

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Urtikaria på injeksjonsstedet; dermatitt på injeksjonsstedet; pruritus på injeksjonsstedet; rødme

Ytterligere informasjon for spesielle populasjoner:

Apné hos svært premature spedbarn (født \leq 28. uke i svangerskapet) (se pkt. 4.4).

Barn og ungdom i alderen 6 til 17 år

Sikkerhet ble evaluert hos 592 barn (294 barn i alderen 5 til 10 år tidligere immunisert med minst én dose med Prevenar og 298 barn i alderen 10 til 17 år som ikke hadde fått pneumokokkvaksine).

De mest vanlige bivirkningene hos barn og ungdom 6 til 17 år var:

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: Hodepine

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Nedsatt appetitt

Vanlige: Oppkast; diaré

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: Utslett; urtikaria eller urtikarialignende utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: Irritabilitet; erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse eller smerte/ømheter, søvnighet, dårlig søvnkvalitet; ømt på injeksjonsstedet (inkludert nedsatt bevegelighet)

Vanlige: Feber

Andre bivirkninger tidligere observert hos spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år kan også gjelde for denne aldersgruppen, men ble ikke sett i denne studien, antakeligvis på grunn av et lite utvalg.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Barn og ungdom med sigdcellesykdom, HIV-infeksjon eller hematopoietisk stamcelletransplantat har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at hodepine, oppkast, diaré, feber, fatigue, artralgi og myalgi var svært vanlig.

Voksne ≥ 18 år og eldre

Sikkerheten ble vurdert i 7 kliniske studier med 91 593 voksne i alderen 18 til 101 år. Prevenar 13 ble administrert til 48 806 voksne; 2616 (5,4 %) i alderen 50 til 64 år og 45 291 (92,8 %) i alderen 65 år og eldre. Én av de 7 studiene inkluderte en gruppe voksne (n=899) i alderen 18 til 49 år som fikk Prevenar 13 og som ikke var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine tidligere. Blant de som fikk Prevenar 13, var 1 916 voksne tidligere vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 3 år før studievaksineringen, og 46 890 var ikke tidligere vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

En tendens til lavere hyppighet av bivirkninger ble forbundet med høyere alder; det ble rapportert færre bivirkninger hos voksne >65 år (uavhengig av tidligere pneumokokkvaksinestatus) enn hos unge voksne, og bivirkninger var generelt mest vanlig hos de yngste voksne, i alderen 18 til 29 år. Totalt sett var hyppighetskategoriene omtrent lik for alle aldersgrupper, med unntak av oppkast som var svært vanlig ($\geq 1/10$) hos voksne i alderen 18 til 49 år og vanlig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) i alle andre aldersgrupper. Feber var svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 29 år og vanlig i alle andre aldersgrupper. Sterk smerte/ømhet på injeksjonsstedet og sterkt nedsatt bevegelse i armen var svært vanlig hos voksne 18 til 39 år og vanlig i alle andre aldersgrupper.

Bivirkninger fra kliniske studier

Informasjon om lokale reaksjoner og systemiske bivirkninger ble innsamlet daglig i 14 dager etter hver vaksinering i 6 studier og i 7 dager i den resterende studien. De følgende hyppigheter er basert på bivirkninger med Prevenar 13 hos voksne registrert i kliniske studier:

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Svært vanlige: Nedsatt appetitt

Nevrologiske sykdommer:

Svært vanlige: Hodepine

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Diaré; oppkast (hos voksne i alderen 18 til 49 år)

Vanlige: Oppkast (hos voksne i alderen 50 år og eldre)

Mindre vanlige: Kvalme

Forstyrrelser i immunsystemet:

Mindre vanlige: Overfølsomhetsreaksjoner, deriblant ansiktsødem, dyspné, bronkospasme

Hud- og underhudssykdommer:

Svært vanlige: Utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: Frysninger; fatigue; erytem på injeksjonsstedet; indurasjon/opphovning; på injeksjonsstedet; smerte/ømhet på injeksjonsstedet (sterk smerte/ømhet på injeksjonsstedet svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 39 år); nedsatt bevegelighet av armen (sterkt nedsatt bevegelighet i armen svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 39 år)

Vanlige: Feber (svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 29 år)

Mindre vanlige: Lymfadenopati lokalisert til området rundt injeksjonsstedet

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Svært vanlige: Artralgi; myalgi

Totalt sett ble det ikke observert noen signifikant forskjellig hyppighet av bivirkninger når Prevenar 13 ble gitt til voksne som tidligere var vaksinert med pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Voksne med HIV-infeksjon har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at feber og oppkast var svært vanlig og kvalme var vanlig.

Voksne med hematopoietisk stamcelletransplantat har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at feber og oppkast var svært vanlig.

Det ble observert høyere forekomst av noen rapporterte systemiske reaksjoner når Prevenar 13 ble administrert samtidig med trivalent, inaktivert influensavaksine (TIV) enn når TIV ble gitt alene (hodepine, frysninger, utslett, nedsatt appetitt, artralgi og myalgi) eller Prevenar 13 ble gitt alene (hodepine, fatigue, frysninger, nedsatt appetitt og artralgi).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med Prevenar 13 er usannsynlig siden administrasjon skjer via ferdigfylt sprøyte. Det foreligger imidlertid rapporter om overdosering med Prevenar 13 hos spedbarn og barn definert som påfølgende doser administrert nærmere enn anbefalt til den forrige dosen. Generelt sett er bivirkninger rapportert med overdosering konsistente med de som ble rapportert med doser gitt i henhold til det anbefalte pediatriiske programmet med Prevenar 13.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, pneumokokkvaksiner, ATC-kode: J07AL02

Prevenar 13 inneholder de 7 kapsulære pneumokokk-polysakkaridene som finnes i Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i tillegg til 6 andre polysakkarider (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) som alle er konjugert til CRM₁₉₇-bærerprotein.

Sykdomsbyrde

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Basert på overvåkning av serotyper i Europa, utført før introduksjon av Prevenar, beregnes Prevenar 13 å dekke 73–100 % (avhengig av landet) av serotypene som fører til invasiv pneumokokksykdom (IPD) hos barn under 5 år. I denne aldersgruppen står serotypene 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A for 15,6 % til 59,7 % av invasive sykdommer, avhengig av land, tidsperiode for studien og bruken av Prevenar.

Akutt otitis media (AOM) er en vanlig barnesykdom med forskjellige etiologier. Bakterier kan være ansvarlig for 60–70 % av kliniske episoder med AOM. *S. pneumoniae* er en av de vanligste årsakene til bakteriell AOM på verdensbasis.

Prevenar 13 anslås å dekke over 90 % av serotypene som forårsaker antibiotikaresistent IPD.

Barn og ungdom 6 til 17 år

Insidensen av invasiv pneumokokksykdom er lav hos barn i alderen 6 til 17 år. Det er imidlertid en økt risiko for sykkelighet og dødelighet hos de med underliggende komorbiditeter.

Voksne ≥ 18 år og eldre

Pneumoni er den vanligste kliniske presentasjonen av pneumokokksykdom hos voksne.

Rapportert forekomst av samfunnservvert pneumoni (community-acquired pneumonia; CAP) og invasiv pneumokokksykdom (IPD) i Europa varierer etter land, øker med alderen fra 50 år og er høyest hos personer ≥ 65 år. *S. pneumoniae* er den hyppigste årsaken til CAP, og er vurdert til å være ansvarlig for ca. 30 % av alle CAP-tilfeller som krever sykehusinnleggelse hos voksne i industriland.

Bakteriemisk pneumoni (ca. 80 % av IPD hos voksne), bakteriemi uten fokus, samt meningitt er de vanligste manifestasjonene av IPD hos voksne. På bakgrunn av overvåkingsdata etter introduksjonen av Prevenar, men før introduksjonen av Prevenar 13 i barnevaksinasjonsprogrammet, kan pneumokokk-serotypene i Prevenar 13 være årsak til minst 50–76 % (avhengig av land) av IPD-tilfellene hos voksne.

Risikoen for CAP og IPD hos voksne øker også med kroniske underliggende medisinske tilstander, spesielt anatomisk eller funksjonell aspleni, diabetes mellitus, astma, kronisk kardiovaskulær-, lunge-, nyre- eller leversykdom. Den er høyest hos personer som er immunosupprimert, som personer med maligne hematologiske sykdommer eller HIV-infeksjon.

Immunogenisitet hos spedbarn, barn og ungdom i kliniske studier med Prevenar 13

Den beskyttende effekten til Prevenar 13 mot IPD er ikke undersøkt. Som anbefalt av Verdens helseorganisasjon (WHO) er vurderingen av potensiell effekt mot IPD hos spedbarn og små barn basert på en sammenligning av immunresponser mot de syv vanlige serotypene som både finnes i Prevenar 13 og Prevenar, der beskyttende effekt er påvist (for effekt av Prevenar (7-valent) hos spedbarn og barn, se under). Immunresponser mot de andre 6 serotypene ble også målt.

Immunrespons etter en tredosers primærserie for spedbarn

Kliniske studier er gjennomført i en rekke europeiske land og i USA ved hjelp av en rekke vaksinasjonsprogrammer, herunder to randomiserte ikke-inferioritetsstudier (Tyskland ved bruk av 2, 3, 4 måneders primærserier [006] og USA ved bruk av 2, 4, 6 måneders primærserier [004]) og en randomisert, kontrollert studie (USA ved bruk av 2, 4, 6 måneders primærserier [3005]). I disse to studiene ble pneumokokk immunresponsene sammenlignet ved hjelp av et sett med ikke-

inferioritetskriterier inkludert prosentandelen pasienter med serotypespesifikk antipolysakkarid IgG i serum $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ én måned etter primærserien og sammenligningen av IgG geometriske gjennomsnittskonsentrasjoner (ELISA GMC), i tillegg ble funksjonelle antistofftitre (OPA) mellom pasienter som får Prevenar 13 og Prevenar sammenlignet. For de seks andre serotypene ble disse verdiene sammenlignet med den laveste responsen blant alle de syv vanlige serotypene hos mottakere av Prevenar.

Ikke-inferioritet immunrespons-sammenligningene for studie 006 som er basert på andelen spedbarn som oppnådde anti-polysakkarid IgG-konsentrasjoner $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, er vist i Tabell 1. Resultatene fra studie 004 var liknende. Ikke-inferioritet for Prevenar 13 (den nedre grensen av 95 % KI for forskjellen i prosent av respondere ved $0,35 \mu\text{g/ml}$ mellom gruppene $>-10\%$) ble demonstrert for alle de 7 vanlige serotypene, unntatt serotype 6B i studie 006 og serotypene 6B og 9V i studie 004, som bommet med en liten margin. Alle de syv vanlige serotypene oppfylte de forhåndsdefinerte ikke-inferioritetskriteriene for IgG ELISA GMC. Prevenar 13 fremkalte sammenlignbare, men litt lavere antistoffverdier enn Prevenar for de syv vanlige serotypene. Den kliniske relevansen av disse forskjellene er ikke kjent.

Ikke-inferioritet ble oppfylt for de 6 andre serotypene basert på andelen av spedbarn som oppnådde antistoffkonsentrasjoner $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ og sammenligning av IgG ELISA GMC i studie 006 og ble oppfylt for 5 av 6 serotyper med unntak av serotype 3 i studie 004. For serotype 3 var andelen av Prevenar 13 mottakere med plasma IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, 98,2 % (studie 006) og 63,5 % (studie 004).

Tabell 1: Sammenligning av andel (%) personer som oppnår en pneumokokk antipolysakkarid IgG-antistoffkonsentrasjon på $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ etter dose 3 i spedbarnsserien – studie 006			
Serotyper	Prevenar 13 % (N=282–285)	7-valent Prevenar % (N=277–279)	Forskjell (95 % KI)
7-valent Prevenar serotyper			
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)
Ytterligere serotyper i Prevenar 13			
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)

* Serotypen i Prevenar med den laveste responsraten i prosent var 6B i studie 006 (87,1 %)

Prevenar 13 fremkalte funksjonelle antistoffer mot alle 13 vaksineserotypene i studiene 004 og 006. Det var ingen forskjell mellom gruppene i andelen pasienter med OPA-titre $\geq 1:8$ for de 7 vanlige serotypene. For hver av de syv vanlige serotypene, oppnådde henholdsvis $\geq 96\%$ og $\geq 90\%$ av dem som fikk Prevenar 13, OPA-titre $\geq 1:8$ én måned etter primærserien i studiene 006 og 004.

For hver av de 6 andre serotypene, fremkalte Prevenar 13 OPA-titre $\geq 1:8$ hos 91,4 % til 100 % av de vaksinerte én måned etter primærserien i studiene 004/006. De funksjonelle antistoff (OPA) geometriske, gjennomsnittlige titre for serotypene 1, 3 og 5 var lavere enn for hver av de andre serotypene. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for beskyttende effekt er ikke kjent.

Immunrespons etter en todosers primærserie til spedbarn

Immunogenisiteten etter to doser hos spedbarn er dokumentert i fire studier. Andelen spedbarn som

oppnådde en pneumokokk anti-kapsulært polysakkarid IgG-konsentrasjon på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ én måned etter den andre dosen, var fra 79,6 % til 98,5 % i 11 av de 13 vaksineserotypene. Andelen spedbarn som oppnådde denne antistoffkonsentrasjonsterskelen for serotype 6B (27,9 % til 57,3 %) og 23F (55,8 % til 68,1 %) var lavere i alle studier som brukte et 2-, 4- måneders-regime, sammenlignet med 58,4 % for serotype 6B og 68,8 % for 23F i en studie som brukte et 3-, 5- måneders-regime. Etter booster-dosen viste immunresponsen mot alle vaksineserotypene, inkludert 6B og 23F, at en todosers primærserie ga adekvat priming. I en britisk studie var den funksjonelle antistoffresponsen (OPA) sammenlignbar for alle serotyper inkludert 6B og 23F i Prevenar- og Prevenar 13-gruppene etter primærserien ved to og fire måneders alder og etter booster-dose ved 12 måneder. Andelen av respondere med OPA tittel $\geq 1:8$ for mottakere av Prevenar 13 var minst 87 % etter serien for spedbarn og minst 93 % etter booster-dosen. Geometriske gjennomsnittlige OPA tittel for serotypene 1, 3 og 5 var lavere enn tittel for hver av de andre serotypene. Den kliniske relevansen for denne observasjonen er ikke kjent.

Boosterrespons etter todosers og tredosers primærserier til spedbarn

Antistoffkonsentrasjonene økte fra pre-booster nivået for alle 13 serotypene etter booster-dosen. Antistoffkonsentrasjonene etter booster var høyere for 12 serotyper enn de oppnådd etter primærserien for spedbarn. Disse observasjonene er forenlige med adekvat priming (induksjon av immunologisk hukommelse). Immunresponsen for serotype 3 etter booster-dosen var ikke høyere enn nivåene som ses etter vaksinasjonsserien for spedbarn. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for induksjon av serotype 3 immunhukommelse er ikke kjent

Antistoffrespons mot booster-doser etter todosers eller tredosers primærserier for spedbarn var sammenlignbare for alle de 13 vaksineserotypene.

For barn i alderen 7 måneder til 5 år, fører alderstilpassede "catch-up"-vaksinasjonsprogrammer (som beskrevet i pkt. 4.2) til nivåer av antikapsulært polysakkarid IgG-antistoffrespons i hver av de 13 serotypene som minst kan sammenlignes med dem i en tredosers primærserie for spedbarn.

Varighet av antistoffnivå og immunologisk hukommelse ble evaluert i en studie hos friske barn som mottok én enkelt-dose med Prevenar 13 minst 2 år etter at de tidligere hadde blitt immunisert med enten 4 doser med Prevenar, en tredose barnevaksinasjonsserie av Prevenar etterfulgt av Prevenar 13 ved 12- månedersalderen, eller 4 doser med Prevenar 13.

Enkelt-dosen med Prevenar 13 hos barn rundt 3-4 år uavhengig av tidligere vaksinasjonshistorie med Prevenar eller Prevenar 13, induerte en robust antistoffrespons for både de 7 felles serotypene og de 6 ekstra serotypene i Prevenar 13.

Siden introduksjonen av 7-valent Prevenar i 2000, har ikke dataene fra overvåkingen av pneumokokk-sykdommer vist at immuniteten frembrakt med Prevenar i barndommen har avtatt med tiden.

Premature barn

Sikkerhet og immunogenisitet for Prevenar 13 gitt ved 2, 3, 4 og 12 måneder ble vurdert hos ca. 100 premature barn (gjennomsnittlig estimert gestasjonsalder [EGA], 31 uker; range 26 til 36 uker) og sammenlignet med ca. 100 barn født ved termin (gjennomsnittlig EGA, 39 uker, range, 37 til 42 uker).

Immunresponsen hos premature barn og barn født ved termin ble sammenlignet ved å se på andelen barn som nådde en pneumokokk-polysakkarid IgG-bindende antistoffkonsentrasjon på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned etter at spedbarnsserien ble gitt. Metoden benyttet for å sammenligne immunogenisitet av Prevenar 13 med Prevenar var basert på WHO's retningslinjer.

Mer enn 85 % nådde en pneumokokk-polysakkarid IgG-bindende antistoffkonsentrasjon på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned etter spedbarnsserien, bortsett fra for serotyper 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) og 6B (72,7 %) i den premature gruppen. For disse tre serotypene var andelen respondere blant premature barn signifikant lavere enn blant fullbårne barn. Ca. én måned etter småbarnsdosen, var andelen

deltakere i hver gruppe som nådde den samme antistoff-konsentrasjonsterskelen på >97 %, unntatt for serotype 3 (71 % hos premature og 79 % hos fullbårne barn). Det er ikke kjent om immunologisk hukommelse for alle serotypene induseres hos premature barn. Serotypespesifikk IgG GMC var generelt lavere for premature barn enn for fullbårne barn.

Etter spedbarnsserien, var OPA GMT lik hos premature barn sammenlignet med fullbårne barn, unntatt for serotype 5 som var lavere hos premature barn. OPA GMT etter småbarnsdosen i forhold til etter spedbarnsserien var lik eller lavere for 4 serotyper (4, 14, 18C og 19F), og var statistisk signifikant høyere for 6 av 13 serotyper (1, 3, 5, 7F, 9V og 19A) hos premature barn sammenlignet med 10 av 13 serotyper (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A og 23F) hos fullbårne barn.

Barn (12-59 måneder) fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent)

Etter administrering av én enkeltdose med Prevenar 13 hos barn (12-59 måneder) som er ansett som fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent) (enten 2 eller 3 primærseridoser pluss booster), var andelen som oppnådde serumnivå av IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ og OPA titres $\geq 1:8$ minst 90 %. Imidlertid, viste 3 (serotyper 1,5 og 6A) av de 6 ekstra serotypene lavere IgG GMC og OPA GMT når de ble sammenlignet med barn som hadde mottatt minst én tidligere vaksinasjon med Prevenar 13. Den kliniske relevansen av lavere GMCer og GMTer er for øyeblikket ikke kjent.

Uvaksinerte barn (12-23 måneder)

Studier av uvaksinerte barn (12-23 måneder) som ble gitt Prevenar (7-valent) demonstrerte at 2 doser var nødvendig for å oppnå serum IgG konsentrasjoner for 6B og 23F lik de indusert med tredose barnevaksinasjonsserien.

Barn og ungdom 5 til 17 år

I en åpen studie hos 592 friske barn og ungdom inkludert de med astma (17,4 %) som kan være predisponert for pneumokokkinfeksjon, fremkalte Prevenar 13 immunrespons mot alle 13 serotypene. En enkeltdose med Prevenar 13 ble gitt til barn i 5- til 10-årsalderen tidligere vaksinert med minst 1 dose med Prevenar, og barn og ungdom i 10- til 17-årsalderen som aldri hadde fått pneumokokkvaksine.

Hos både barn i 5- til 10-årsalderen og barn og ungdom i 10- til 17-årsalderen, var immunresponsen til Prevenar 13 non-inferior til Prevenar for de 7 vanlige serotypene og til Prevenar 13 for de 6 ekstra serotypene sammenlignet med immunresponsen etter den fjerde dosen hos barn vaksinert ved 2-, 4-, 6- og 12-15-månedersalderen målt ved hjelp av serum IgG.

Hos barn og ungdom i alderen 10 til 17 år var OPA GMT 1 måned etter vaksineringsen non-inferior til OPA GMT hos barn i 5- til 10-årsaldergruppen for 12 av de 13 serotypene (unntatt serotype 3).

Immunrespons etter subkutan administrasjon

Subkutan administrasjon av Prevenar 13 ble evaluert i en ikke-komparativ studie med 185 friske japanske nyfødte og barn som fikk 4 doser ved 2-, 4-, 6- og 12-15-månedersalderen. Studien viste at sikkerhet og immunogenisitet generelt var sammenlignbare med observasjonene gjort i studier med intramuskulær administrasjon.

Effekt av Prevenar 13

Invasiv pneumokokksykdom

Data publisert av Public Health England viste at det var en reduksjon i sykdom forårsaket av de 7 vaksineserotypene i England og Wales på 98 % (95 % KI 95; 99) fire år etter introduksjonen av Prevenar som en todosers primær barnevaksinasjonsserie med boosterdose i det andre leveåret, og med et vaksineopptak på 94 %. Videre, fire år etter bytte til Prevenar 13, var det en ytterligere reduksjon av

IPD-insidensen forårsaket av de 7 serotypene i Prevenar varierende fra 76 % hos barn under 2 år til 91 % hos barn 5–14 år. De serotypespesifikke reduksjonene for hver av de 5 ytterligere serotypene i Prevenar 13 (det ble ikke observert noen tilfeller av serotype 5 IPD) er vist etter aldersgruppe i tabell 2 og varierte fra 68 % (serotype 3) til 100 % (serotype 6A) for barn under 5 år. Signifikante insidensreduksjoner ble også observert i eldre aldersgrupper som ikke hadde blitt vaksinert med Prevenar 13 (indirekte effekt).

Tabell 2: Serotypespesifikt antall tilfeller og insidensreduksjoner av IPD i 2013/14 sammenlignet med 2008/09–2009/10 (2008/10) etter alder i England og Wales									
	<5 år			5 til 64 år			≥65 år		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	% insidensreduksjon (95 % KI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	% insidensreduksjon (95 % KI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	% insidensreduksjon (95 % KI*)
Ytterligere serotyper som dekkes av Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91 % (98 %; 68 %)**	458 (382)	77 (71)	83 % (88 %; 74 %)**	102 (89)	13 (13)	87 % (94 %; 72 %)**
3	26 (24)	8 (8)	68 % (89 %; 6 %)	178 (148)	73 (68)	59 % (72 %; 38 %)**	256 (224)	143 (146)	44 % (57 %; 27 %)**
6A	10 (9)	0 (0)	100 % (100 %; 62 %)**	53 (44)	5 (5)	90 % (97 %; 56 %)**	94 (82)	5 (5)	95 % (99 %; 81 %)**
7F	90 (82)	8 (8)	91 % (97 %; 74 %)**	430 (361)	160 (148)	63 % (71 %; 50 %)**	173 (152)	75 (77)	56 % (70 %; 37 %)**
19A	85 (77)	7 (7)	91 % (97 %; 75 %)**	225 (191)	104 (97)	54 % (65 %; 32 %)**	279 (246)	97 (99)	65 % (75 %; 53 %)**
[§] Korrigert for andel prøver som var serotypet, manglet alder, nevner sammenlignet med 2009/10 og for trenden i total invasive pneumokokksykdom opptil 2009/10 (det ble ikke brukt noen trendkorrigering etter det). [*] 95 % KI høynet av et Poisson-intervall basert på overdispersjon av 2,1 sett fra modellering av data for bare IPD i 2000–06 før Prevenar. ^{**} p < 0,005 for å dekke 6A der p = 0,002									

Otitis media (OM)

I en publisert studie utført i Israel, hvor det ble gitt 2-dosers primærserie pluss boosterdose i det andre leveåret, ble virkningen av Prevenar 13 på OM dokumentert i et populasjonsbasert aktivt overvåkningssystem med tympanocentesedyrking av mellomørevæske hos israelske barn under 2 år med OM.

Etter introduksjonen av Prevenar og deretter Prevenar 13 var det en nedgang i insidensen fra 2,1 til 0,1

tilfeller per 1000 barn (95 %) for Prevenar-serotyper pluss serotype 6A og en nedgang i insidensen fra 0,9 til 0,1 tilfeller per 1000 barn (89 %) for de andre serotypene 1, 3, 5, 7F og 19A i Prevenar 13. Den årlige insidensen av alle tilfeller av OM forårsaket av pneumokokker gikk ned fra 9,6 til 2,1 tilfeller per 1000 barn (78 %) fra juli 2004 (før introduksjonen av Prevenar) til juni 2013 (etter introduksjonen av Prevenar 13).

Pneumoni

I en multisenter observasjonsstudie i Frankrike som sammenlignet periodene før og etter bytte fra Prevenar til Prevenar 13, var det 16 % reduksjon (fra 2060 til 1725 tilfeller) i alle tilfeller av samfunnservvert pneumoni (CAP) hos barn fra 1 måned til 15 år i akuttmottak. Reduksjonen var 53 % (fra 167 til 79 tilfeller) ($p < 0.001$) for CAP-tilfeller med pleural effusjon og 63 % (fra 64 til 24 tilfeller) ($p < 0.001$) for mikrobielt bekreftede pneumokokk CAP-tilfeller. I det andre året etter introduksjonen av Prevenar 13 var det totale antallet CAP-tilfeller forårsaket av de 6 andre vaksineserotypene i Prevenar 13, redusert fra 27 til 7 isolater (74 %).

Reduksjonen i alle tilfeller av pneumoni var tydeligst i de yngre vaksinerte aldersgruppene med en reduksjon på henholdsvis 31,8 % (fra 757 til 516 tilfeller) og 16,6 % (fra 833 til 695 tilfeller) i aldersgruppene < 2 år og 2 til 5 år. Insidensen hos eldre, hovedsakelig ikke-vaksinerte barn (> 5 år) endret seg ikke under studiens varighet.

I et aktivt overvåkningssystem som dokumenterer virkningen av Prevenar og deretter Prevenar 13 på CAP hos barn under 5 år sør i Israel som får en todosers primærserie med en boosterdose i det andre leveåret, var det for perioden 2004–2013 en reduksjon på 68 % (95 % KI 73; 61) i poliklinikkbesøk og 32 % (95 % KI 39; 22) i sykehusinnleggelse for alveolar CAP etter introduksjonen av Prevenar 13 sammenlignet med perioden før Prevenar ble introdusert.

Effekt på nasofaryngeal bæring

I en fransk overvåkingsstudie på barn med akutt otitis media, ble endringer i nasofaryngeal (NP) bæring av pneumokokk serotyper evaluert etter introduksjonen av Prevenar (7-valent) og senere Prevenar 13. Prevenar 13 reduserte signifikant nasofaryngeal bæring (NP) av de 6 ekstra serotypene (og serotype 6C) kombinert og individuelle serotyper 6C, 7F, 19A når sammenlignet med Prevenar. En reduksjon i bæring ble også sett med serotype 3 (2,5 % vs 1,1 %, $p = 0,1$). Det ble ikke observert bæring av serotypene 1 og 5.

Effekten av pneumokokk-konjugatvaksinasjon på nasofaryngeal bæring ble undersøkt i en randomisert dobbelblindet studie i Israel, hvor barn enten fikk Prevenar 13 eller Prevenar (7-valent) ved 2-, 4-, 6- og 12-månedersalderen. Prevenar 13 reduserte signifikant nylig identifisert NP-ervertelse av de 6 ekstra serotypene (og serotype 6C) kombinert, og individuelle serotyper 1, 6A, 7F, 19A når sammenlignet med Prevenar. Det ble ikke sett noe reduksjon av serotype 3 og for serotype 5 forekom koloniseringen for sjeldent til at man kunne måle innvirkning. For 6 av de resterende 7 vanlige serotypene, ble lignende frekvens av NP-ervertelse observert i begge vaksinegruppene. For serotype 19F ble en signifikant reduksjon observert.

Det ble i denne studien dokumentert reduksjon av *S. pneumoniae* serotype 19A, 19F og 6A som var ufølsomme for en rekke antibiotika. Reduksjonen varierte mellom 34 % og 62 %, avhengig av serotype og antibiotikum.

Beskyttende effekt av Prevenar (7-valent vaksine) hos spedbarn og barn

Effekten til 7-valent Prevenar ble vurdert i to store studier –Northern California Kaiser Permanente (NCKP) studien og Finnish Otitis Media (FinOM) studien. Begge studiene var randomiserte, dobbeltblindede, aktiv-kontrollerte studier der spedbarn ble randomisert til å motta enten Prevenar eller kontrollvaksinen (NCKP, meningokokkserogruppe C CRM-konjugat [MnCC]-vaksine; FinOM, hepatitt B-vaksine) i en firedosers serie ved 2, 4, 6 og 12–15 måneders alder. Effekteresultatene fra

disse studiene (for invasiv pneumokokksykdom, pneumoni og akutt otitis media) vises nedenfor (tabell 3).

Tabell 3: Oppsummert effekt av 7-valent Prevenar¹			
Test	N	VE²	95 % KI
NCKP: Vaksine-serotype IPD ³	30 258	97 %	85, 100
NCKP: Klinisk pneumoni med unormal brystrøntgen	23 746	35 %	4, 56
NCKP: Akutt Otitis Media (AOM) ⁴	23 746		
Totale episoder		7 %	4, 10
Residiverende AOM (3 episoder på 6 måneder, eller 4 episoder på 1 år)		9 %	3, 15
Residiverende AOM (5 episoder på 6 måneder, eller 4 episoder på 1 år)		23 %	7, 36
Tympanostomi tubeplassing		20 %	2, 35
FinOM: AOM	1 662		
Totale episoder		6 %	-4, 16
Alle pneumokokk AOM		34 %	21, 45
Vaksine-serotype AOM		57 %	44, 67
¹ Pr. protokoll			
² Vaksine effekt			
³ Oktober 1995 til 20 april 1999			
⁴ Oktober 1995 til 30 april 1998			

Effekt av Prevenar (7-valent)

Effekten (både direkte og indirekte effekt) til 7-valent Prevenar mot pneumokokksykdom er vurdert i både tredosers og todosers primære vaksinasjonsprogrammer for spedbarn, alle med booster doser (tabell 4). Forekomsten av IPD har blitt konsistent og betraktelig redusert som følge av den utbredte bruken av Prevenar.

Ved bruk av screeningsmetoden var serotypespesifikke beregninger av effekt for 2 doser under 1 års alder i Storbritannia 66 % (-29, 91 %) og 100 % (25, 100 %) for henholdsvis serotype 6B og 23F.

Tabell 4. Oppsummert effekt av 7-valent Prevenar for invasiv pneumokokksykdom			
Land (introduksjonsår)	Anbefalt program	Sykdomsreduksjon, %	95 % KI
UK (England & Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 måneder	<u>Vaksineserotyper:</u> To doser under 1 år: 85 %	49, 95 %
USA (2000)	2, 4, 6, +12 - 15 måneder		
Barn < 5 ²		Vaksineserotyper: 98 % Alle serotyper: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Personer ≥ 65 ³		Vaksineserotyper: 76 % Alle serotyper: 38 %	NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 måneder	Alle serotyper: 73 % <u>Vaksineserotyper:</u> 2-dose serien for spedbarn: 99 % Fullført program: 100 %	NA 92, 100 % 82, 100 %
¹ Barn < 2 års alder. Beregnet vaksineeffekt fra og med juni 2008 (Broome-metoden).			
² 2005 data.			
³ 2004 data.			
⁴ Barn < 5 års alder. Januar 2005 til desember 2007. Fullstendig effekt for rutinemessig 2+1-program er ikke tilgjengelig enda.			

Akutt otitis media

Effekt av Prevenar i et 3+1-program er også observert mot akutt otitis media og pneumoni siden det ble introdusert i et nasjonalt immuniseringsprogram. I en retrospektiv vurdering av en stor amerikansk forsikringsdatabase, ble antall AOM-konsultasjoner redusert med 42,7 % (95 % KI, 42,4-43,1 %) og antall AOM-resepter med 41,9 % hos barn under 2 år, sammenlignet med baseline før

markedsføringstillatelse (2004 kontra 1997-99). I en lignende analyse ble sykehusinnleggelse og polikliniske konsultasjoner for pneumoni uansett årsak redusert med henholdsvis 52,4 % og 41,1 %. For de hendelsene som ble spesifikt identifisert som pneumokokkpneumoni, var de observerte reduksjonene i sykehusinnleggelser og polikliniske konsultasjoner henholdsvis 57,6 % og 46,9 % hos barn under 2 år, sammenlignet med baseline før markedsføringstillatelse (2004 kontra 1997–99). Selv om direkte årsak og effekt ikke kan utledes fra observasjonsanalyser av denne typen, antyder disse funnene at Prevenar spiller en viktig rolle i å redusere byrden av mukosal sykdom (AOM og pneumoni) i målpopulasjonen.

Effektstudie med voksne i alderen 65 år og eldre

Effekt mot vaksintype (VT) pneumokokk-CAP og -IPD ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert storskalastudie (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults - CAPiTA) i Nederland. 84 496 personer i alderen 65 år og eldre ble vaksinert én gang med enten Prevenar 13 eller placebo, med en 1:1-randomisering.

CAPiTA-studien omfattet frivillige ≥ 65 år med demografiske og helsemessige karakteristika som kan skille seg fra dem som søker vaksinasjon.

En første episode med bryststrøntgenbekreftet pneumoni med sykehusinnleggelse ble identifisert hos omtrent 2 % av denne populasjonen (n = 1 814 personer), hvorav 329 tilfeller var bekreftet pneumokokk-CAP, og 182 tilfeller var vaksintype pneumokokk-CAP i per protokoll- og mITT-populasjonen (modified intent to treat).

Effekt ble vist for de primære og sekundære endepunktene i per protokoll-populasjonen (tabell 5).

Tabell 5: Vaksineeffekt (VE) for de primære og sekundære endepunktene i CAPiTA-studien (per protokoll-populasjon)					
Effektendepunkt	Tilfeller			VE (%) (95,2 % KI)	p-verdi
	Totalt	Prevenar 13-gruppe	Placebo-gruppe		
<i>Primært endepunkt</i>					
Første episode av bekreftet VT pneumokokk-CAP	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Sekundære endepunkter</i>					
Første episode av bekreftet NB/NI¹ vaksintype pneumokokk-CAP	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
Første episode av VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – ikke-bakteriell eller ikke-invasiv					
² VT-IPD – vaksintype invasiv pneumokokksykdom					

Den beskyttende effekten mot første episode med vaksintype pneumokokk-CAP, ikke-bakteriell eller ikke-invasiv vaksintype pneumokokk-CAP og vaksintype IPD varte gjennom hele den fireårige studien.

Studien var ikke utformet for å påvise effekt i undergrupper, og antall forsøkspersoner ≥ 85 år var ikke tilstrekkelig til å påvise effekt i denne aldersgruppen.

En *post-hoc*-analyse ble brukt for å estimere følgende folkehelseutfall mot klinisk CAP (som definert i CAPiTA-studien og basert på kliniske funn uavhengig av radiologisk infiltrat eller etiologisk bekræftelse): vaksineeffekt (VE), reduksjon i insidensrate (IRR) og antall personer som må vaksineres (NNV, number needed to vaccinate) (tabell 6).

Reduksjon i insidensrate, også referert til som insidens av sykdom som kan forebygges med vaksine, er antallet tilfeller av sykdom som kan forebygges med vaksine per 100 000 observerte personår.

I tabell 6 er NNV et mål på antall mennesker som må vaksineres for å forhindre ett klinisk CAP-tilfelle.

Tabell 6: Vaksineeffekt (VE) mot klinisk CAP*							
	Episoder		Vaksineeffekt ¹ i % (95 % KI) (1-sidig p-verdi)	Insidens per 100 000 observerte personår		Reduksjon i insidens- rate ² (95 % KI)	Antall personer som må vaksineres ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse av alle episoder	1375	1495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Analyse av første episode	1126	1214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

* Pasienter med minst to av følgende: Hoste, purulent sputum, kroppstemperatur > 38 °C eller < 36,1 °C, pneumoni (auskultatoriske funn), leukocytose, C-reaktivt protein-verdi > 3 ganger den øvre normalgrensen, hypoksemi med partielt oksygentrykk < 60 mmHg ved innånding av romtemperert luft.

¹ En Poisson-regresjonsmodell med tilfeldige effekter ble brukt til å beregne VE.

² Per 100 000 observerte personår. IRR beregnes som insidensen i placebogruppen minus insidensen i vaksinegruppen, og var matematisk ekvivalent med VE × insidensen i placebogruppen.

³ Basert på en beskyttelsesvarighet på 5 år. NNV er ikke en frekvens, men angir i stedet antall sykdomstilfeller forhindret for et gitt antall vaksinerte personer. NNV inkluderer også studielengden eller beskyttelsesvarigheten og beregnes som 1 delt på produktet av IRR og beskyttelsesvarigheten (eller studielengden) (=1/(IRR × varighet)).

Immunogenisetsstudier med voksne ≥ 18 år og eldre

Hos voksne er terskelen for serotype-spesifikk, pneumokokk-polysakkarid IgG-bindende antistoffkonsentrasjon som gir beskyttelse, ikke definert. I alle pivotale kliniske studier ble det brukt en serotypespesifikk opsonofagocytose-analyse (OPA) som et surrogat for vurdering av mulig effekt mot invasiv pneumokokksykdom og pneumoni. OPA geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) målt 1 måned etter hver vaksinerings, ble beregnet. OPA-titre er uttrykt som den resiproke verdi av den høyeste serumfortynningen som reduserer overlevelsen av pneumokokker med minst 50 %.

Pivotale studier av Prevenar 13 ble designet for å vise at funksjonell OPA antistoffrespons på de 13 serotypene er non-inferior, og for noen serotyper superior, i forhold til de 12 serotypene som er felles med den godkjente 23-valente pneumokokk-polysakkaridvaksinen [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] 1 måned etter vaksinerings. Responsen på serotype 6A, som er unik for Prevenar 13, ble fastsatt ved påvisning av en 4 ganger høyere spesifikk OPA-titer enn før vaksinerings.

Det ble gjennomført fem kliniske studier i Europa og USA hvor immunogenisiteten for Prevenar 13 ble evaluert for forskjellige aldersgrupper mellom 18-95 år. Fra kliniske studier av Prevenar 13 foreligger det i dag immunogenitetsdata for voksne i alderen 18 år og eldre, inkludert voksne i alderen 65 og eldre, som tidligere er vaksinert med én eller flere doser av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, 5 år før studieinkludering. I hver studie deltok friske voksne og immunkompetente voksne med stabile underliggende tilstander som man vet predisponerer for pneumokokkinfeksjon (dvs. kronisk kardiovaskulær sykdom, kronisk lungesykdom inkludert astma, nyresykdom og diabetes mellitus, kronisk leversykdom inkludert alkoholisk leversykdom), og voksne med risikofaktorer som røyking og alkoholmisbruk.

Immunogenisitet og sikkerhet av Prevenar 13 er vist hos voksne i alderen 18 år og eldre, inkludert personer som tidligere er vaksinert med en pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Voksne som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine

I en komparativ "head-to-head"-studie med voksne i alderen 60–64 år, fikk deltakerne en enkeltdose av enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. I samme studie fikk en annen gruppe voksne i alderen 50–59 år og en annen gruppe voksne i alderen 18–49 år en enkeltdose av Prevenar 13.

I tabell 7 sammenlignes OPA GMT én måned etter at personer i alderen 60–64 år fikk enten en enkeltdose av Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, og personer i alderen 50–59 år fikk en enkeltdose av Prevenar 13.

Tabell 7: OPA GMT hos voksne i alderen 60–64 år som fikk Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine (PPSV23), og hos voksne i alderen 50–59 år som fikk Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 i forhold	
	50–59 år	60–64 år	60–64 år	50–59 i forhold til		til PPSV23,	
	N=350–384	N=359–404	N=367–402	60–64 år		60–64 år	
Serotype	GMT	GMT	GMT	GM-	(95 % KI)	GM-	(95 % KI)
				forhold		forhold	
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

a Non-inferiority ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 0,5.
b Statistisk signifikant sterkere respons ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 1.
c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, ble statistisk signifikant sterkere respons definert som den nedre grense av den 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 2.

Hos voksne i alderen 60-64 år var OPA GMT for Prevenar 13 non-inferior i forhold til OPA GMT for 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine for de tolv serotypene som er felles for vaksinene. For 9 serotyper ble OPA-titre vist å være statistisk signifikant høyere hos dem som fikk Prevenar 13.

Hos voksne i alderen 50-59 år var OPA GMT for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferior i forhold til responsen på Prevenar 13 hos voksne i alderen 60-64 år. For 9 serotyper var immunresponsen relatert til alder, og voksne i alderen 50-59 år hadde statistisk signifikant høyere respons enn voksne i alderen 60-64 år.

Hos alle voksne ≥ 50 år som fikk en enkeltdose av Prevenar 13, var OPA-titre for serotype 6A signifikant høyere enn hos voksne ≥ 60 år som fikk en enkeltdose av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Ett år etter vaksinering med Prevenar 13, hadde OPA-titrene sunket sammenlignet med én måned etter vaksinering. OPA-titre for alle serotyper var imidlertid fortsatt høyere enn nivået ved baseline:

	OPA GMT-nivåer ved baseline	OPA GMT-nivåer ett år etter Prevenar 13
Voksne i alderen 50–59 år som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine	5 til 45	20 til 1234
Voksne i alderen 60–64 år som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine	5 til 37	19 til 733

I tabell 8 vises OPA GMT én måned etter en enkeltdose av Prevenar 13 hos 18–49-åringer sammenlignet med 60–64-åringer.

Tabell 8: OPA GMT hos voksne i alderen 18–49 år og 60–64 år som fikk Prevenar 13^{a,b}				
	18-49 år N=836-866	60-64 år N=359-404	18-49 år i forhold til 60-64 år	
Serotype	GMT ^b	GMT ^b	GM-forhold	(95 % KI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a Non-inferiority ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 0,5.
^b Statistisk signifikant sterkere respons ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 1.
^c Konfidensintervaller (KI) for forholdet er tilbaketransformasjoner av et konfidensintervall basert på Students t-fordeling for den gjennomsnittlige differansen av logaritmene av målingene.

Hos voksne i alderen 18–49 år var OPA GMT for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferior i forhold til responsen på Prevenar 13 hos voksne i alderen 60–64 år.

Ett år etter vaksinering med Prevenar 13, hadde OPA-titrene sunket sammenlignet med én måned etter vaksinering. OPA-titre for alle serotyper var imidlertid fortsatt høyere enn nivået ved baseline.

	OPA GMT-nivåer ved baseline	OPA GMT-nivåer ett år etter Prevenar 13
Voksne i alderen 18–49 år som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine	5 til 186	23 til 2948

Voksne som tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine

Immunresponsene på Prevenar 13 og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine ble sammenlignet i en "head to head"-studie med voksne ≥ 70 år som hadde fått en enkeltdose av pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år før studievaksineringen.

I tabell 9 sammenlignes OPA GMT én måned etter vaksinering hos pneumokokk-polysakkaridvaksinerte voksne ≥ 70 år som hadde fått en enkeltdose av enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Tabell 9 - OPA GMT hos pneumokokk-polysakkaridvaksinerte voksne ≥ 70 år som hadde fått enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine (PPSV23)^{a,b,c}

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

^a Non-inferiority ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 0,5.

^b Statistisk signifikant sterkere respons ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 1.

^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, ble en statistisk signifikant sterkere respons definert som nedre grense av den 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 2.

Hos voksne vaksinert med pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år før den kliniske studien, var OPA GMT for Prevenar 13 non-inferior i forhold til responser på 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine med hensyn til de 12 serotypene de har felles. I denne studien ble det videre påvist statistisk signifikant høyere OPA GMT for 10 av de 12 felles serotypene. Immunresponsene på serotype 6A var statistisk signifikant sterkere etter vaksinering med Prevenar 13 enn med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Ett år etter vaksinering med Prevenar 13 av voksne i alderen 70 år og eldre som var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år før studiestart, hadde OPA-titrene sunket sammenlignet med én måned etter vaksinering. OPA-titre for alle serotyper var imidlertid fortsatt høyere enn nivået ved baseline:

	OPA GMT-nivåer ved baseline	OPA GMT-nivåer ett år etter Prevenar 13
Voksne ≥ 70 år vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år tidligere	9 til 122	18 til 381

Immunrespons hos spesielle populasjoner

Personer med tilstandene beskrevet nedenfor, har forhøyet risiko for pneumokokksykdom. Den kliniske relevansen av antistoffnivåene fremkalt av Prevenar 13 i disse spesielle populasjonene, er ikke kjent.

Sigdcellesykdom

En åpen studie i Frankrike, Italia, Storbritannia, USA, Libanon, Egypt og Saudi-Arabia med 2 doser Prevenar 13 gitt med 6 måneders mellomrom ble utført på 158 barn og unge ≥ 6 til <18 år med sigdcellesykdom som tidligere var vaksinert med én eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 6 måneder før deltakelse. Etter den første vaksinasjonen fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG GMC og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre dosen var immunresponsen sammenlignbar med responsen etter den første dosen. Ett år etter den andre dosen var antistoffnivåene,

målt både med IgG GMC og OPA GMT, høyere enn nivåene før den første dosen med Prevenar 13, bortsett fra IgG GMC for serotype 3 og 5 som var tilnærmet numerisk lik.

Ytterligere Prevenar (7-valent) immunogenisitetsdata: barn med sigdcellesykdom

Immunogenisiteten til Prevenar er undersøkt i en åpen multisenterstudie av 49 spedbarn med sigdcellesykdom. Barn ble vaksinert med Prevenar (3 doser med én måneds mellomrom fra 2 måneder), og 46 av disse barna fikk også en 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine ved 15–18 måneder. Etter primærimmunisering hadde 95,6 % av pasientene antistoffnivåer på minst 0,35 µg/ml mot alle de syv serotypene i Prevenar. En signifikant økning ble observert i antistoffkonsentrasjoner mot de syv serotypene etter polysakkaridvaksinasjonen, hvilket antyder at immunologisk hukommelse var godt etablert.

HIV-infeksjon

Barn og voksne som ikke tidligere var vaksinert med pneumokokkvaksine

HIV-infiserte barn og voksne med CD4 \geq 200 celler/ μ l (gjennomsnittlig 717,0 celler/ μ l), virusbelastning $<$ 50 000 kopier/ml (gjennomsnittlig 2090,0 kopier/ml), som var fri for aktiv AIDS-relatert sykdom og som ikke tidligere var vaksinert med pneumokokkvaksine, fikk 3 doser Prevenar 13. I samsvar med generelle anbefalinger ble en enkeltdose av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine deretter administrert. Vaksinene ble administrert med intervaller på 1 måned. Immunresponser ble vurdert hos 259–270 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter hver dose med vaksine. Etter første dose fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG GMC og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre og tredje dosen med Prevenar 13 var immunresponsen tilsvarende eller høyere enn etter den første dosen.

Voksne som tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine

HIV-infiserte voksne \geq 18 år med CD4 \geq 200 celler/ μ l (gjennomsnittlig 609,1 celler/ μ l) og virusbelastning $<$ 50 000 kopier/ml (gjennomsnittlig 330,6 kopier/ml), som var fri for aktiv AIDS-relatert sykdom og som tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine administrert minst 6 måneder før deltakelse. Personene fikk 3 doser Prevenar 13, ved oppstart, 6 måneder og 12 måneder etter den første dosen med Prevenar 13. Immunrespons ble vurdert hos 231–255 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter hver dose Prevenar 13.

Etter første dose fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG GMC og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre og tredje dosen med Prevenar 13 var immunresponsen sammenlignbar med eller høyere enn etter den første dosen. I studien hadde 162 personer fått én tidligere dose med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, 143 personer hadde fått 2 tidligere doser og 26 personer hadde fått mer enn 2 tidligere doser med 23-valent polysakkaridvaksine. Personer som fikk to eller flere tidligere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, viste en lignende respons sammenlignet med personer som fikk én enkelt tidligere dose.

Hematopoietisk stamcelletransplantat

Barn og voksne med allogent, hematopoietisk stamcelletransplantat (HSCT) ved \geq 2 års alder, med fullstendig hematologisk remisjon av underliggende sykdom eller med svært god delvis remisjon ved lymfom og myelom, fikk tre doser Prevenar 13 med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. Den første dosen ble administrert ved 3 til 6 måneder etter HSCT. En fjerde dose (boosterdose) med Prevenar 13 ble administrert 6 måneder etter den tredje dosen. I samsvar med generelle anbefalinger ble en enkeltdose av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine administrert 1 måned etter den fjerde dosen med Prevenar 13. Immunresponser målt ved hjelp av IgG GMC, ble vurdert hos 168–211 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter vaksinerings. Prevenar 13 fremkalte økte antistoffnivåer etter hver dose med Prevenar 13. Immuneresponsene etter den fjerde dosen med Prevenar 13 var signifikant økt for alle serotyper i forhold til etter den tredje dosen. Funksjonelle antistofftitre (OPA-titre) ble ikke

målt i denne studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdosering og gjentatt dosering, lokal toleranse og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Ravsyre
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

For hjelpestoffer, se pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Prevenar 13 er stabil ved temperaturer opptil 25 °C i 4 dager. Ved utgangen av denne perioden skal Prevenar 13 være brukt eller kastet. Disse dataene er ment å veilede helsepersonell i tilfelle midlertidig temperaturavvik.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med en stempelpropp (lateksfri klorobutylgummi) og beskyttelseshette (lateksfri isoprenbromobutylgummi).

Pakningsstørrelser på 1, 10 og 50, med eller uten kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved lagring kan det dannes et hvitt bunnfall og en klar supernatant. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Vaksinen bør rystes godt for å oppnå en homogen, hvit suspensjon før luft utdrives fra sprøyten. Sprøyten bør kontrolleres visuelt for faste partikler og/eller endring i utseendet før administrasjon.

Skal ikke brukes hvis innholdet ser annerledes ut.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. desember 2009

Dato for siste fornyelse: 18. september 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon, i enkeltdose hetteglass
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (13-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) inneholder:

Pneumokokk-polysakkarid serotype 1 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 3 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 4 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 5 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 6A ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 6B ¹	4,4 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 7F ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 9V ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 14 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 18C ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 19A ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 19F ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 23F ¹	2,2 µg

¹Konjugert til CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorbent på aluminiumfosfat.

1 dose (0,5 ml) inneholder cirka 32 µg CRM₁₉₇-bærerprotein og 0,125 mg aluminium.

Hjelpestoffer med kjent effekt

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt.6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon, i enkeltdose hetteglass.
Vaksinen er en homogen, hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom, pneumoni og akutt otitis media forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos spedbarn, barn og ungdom fra 6 uker til 17 år.

Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom og pneumoni forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*, hos voksne ≥ 18 år og hos eldre.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for informasjon om beskyttelse mot spesifikke pneumokokkserotyper.

Bruk av Prevenar 13 bør baseres på offisielle anbefalinger der det er tatt hensyn til risikoen for invasiv sykdom og pneumoni hos de ulike aldersgrupper, underliggende komorbiditeter samt variasjonen av serotype-epidemiologi i ulike geografiske områder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vaksinasjonsprogrammer for Prevenar 13 bør baseres på offisielle anbefalinger.

Dosering

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Det anbefales at spedbarn som får en første dose med Prevenar 13 fullfører vaksinasjonsprogrammet med Prevenar 13.

Spedbarn i alderen 6 uker – 6 måneder

Tredose primærserie

Anbefalt vaksinasjonsprogram består av fire doser, hver på 0,5 ml. Primærvaksinasjon for spedbarn består av tre doser, den første dosen gis normalt ved 2-månedersalder og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. Den første dosen kan gis allerede ved seks ukers alder. Den fjerde (booster) dosen anbefales mellom 11- og 15- måneders alder.

Todose primærserie

Alternativt kan en serie med tre doser, hver på 0,5 ml, gis når Prevenar 13 gis som en del av barnevaksinasjonsprogrammet for spedbarn. Den første dosen kan administreres fra 2-månedersalder, med den andre dosen 2 måneder senere. Den tredje (booster) dosen anbefales mellom 11- og 15 måneders alder (se pkt. 5.1).

Premature barn (< 37 ukers gestasjon)

Hos premature barn består den anbefalte immuniseringsserien av fire doser, hver på 0,5 ml. Den primære spedbarnsserien består av tre doser, der den første dosen gis ved 2 måneders alder og med minst 1 måneds intervall mellom dosene. Den første dosen kan gis så tidlig som ved seks ukers alder. Den fjerde dosen (boosterdose) anbefales mellom 11 og 15 måneders alder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Uvaksinerte spedbarn og barn \geq 7 måneder

Spedbarn i alderen 7–11 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En tredje dose er anbefalt i det andre leveåret.

Barn i alderen 12–23 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et intervall på minst 2 måneder mellom dosene (se pkt. 5.1).

Barn og ungdom i alderen 2–17 år

Én enkeltdose på 0,5 ml.

Prevenar 13 vaksinasjonsprogram for spedbarn og barn som tidligere er vaksinert med Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F)

Prevenar 13 inneholder de samme 7 serotypene som er inkludert i Prevenar, med samme bærerprotein CRM₁₉₇.

Spedbarn og barn som har startet vaksinasjon med Prevenar kan skifte til Prevenar 13 når som helst i programmet.

Yngre barn (12-59 måneder) fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent)

Yngre barn som blir betraktet som fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent) bør få en dose med 0,5 ml Prevenar 13 for å frembringe immunresponser mot de 6 ekstra serotypene. Denne dosen med Prevenar 13 bør administreres minst 8 uker etter siste dose med Prevenar (7-valent) (se avsnitt 5.1).

Barn og ungdom 5-17 år

Barn 5 til 17 år kan få én enkeltdose med Prevenar 13 hvis de har blitt tidligere vaksinert med én eller flere doser med Prevenar. Denne dosen med Prevenar 13 bør administreres minst 8 uker etter siste dose med Prevenar (7-valent) (se pkt.5.1).

Voksne ≥ 18 år og eldre

Én enkeltdose.

Eventuelt behov for revaksinering med en påfølgende dose av Prevenar 13 er ikke fastslått.

Dersom bruk av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine anses som hensiktsmessig, bør Prevenar 13 gis først, uavhengig av eventuell tidligere pneumokokkvaksinering (se pkt. 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Personer som har underliggende tilstander som predisponerer for invasiv pneumokokksykdom (som sigdcellesykdom eller HIV-infeksjon), inkludert personer som tidligere er vaksinert med én eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, kan få minst én dose Prevenar 13 (se pkt. 5.1).

Hos personer med hematopoietisk stamcelletransplantat (HSCT) består den anbefalte immuniseringsserien av fire doser av Prevenar 13, hver på 0,5 ml. Den primære serien består av tre doser, der den første dosen gis 3 til 6 måneder etter HSCT og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En fjerde dose (boosterdose) anbefales 6 måneder etter den tredje dosen (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal gis ved intramuskulær injeksjon. Anbefalte områder er anterolateralt område på låret (muskelen vastus lateralis) hos spedbarn eller i deltoidmuskelen i overarmen hos barn og voksne.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet under pkt. 6.1 eller difteritoksoid.

I likhet med andre vaksiner skal administrasjon av Prevenar 13 utsettes hos pasienter som lider av akutt, alvorlig febersykdom. Mindre infeksjoner som forkjølelser skal imidlertid ikke gjøre det nødvendig å utsette vaksinasjonen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Prevenar 13 skal ikke administreres intravaskulært.

Som med alle injiserbare vaksiner, skal egnet medisinsk behandling og overvåkning alltid være tilgjengelig i tilfelle det oppstår en sjelden anafylaktisk reaksjon etter injeksjon av vaksinen.

Vaksinen bør ikke gis som en intramuskulær injeksjon til personer med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser som kontraindiserer intramuskulær injeksjon, men kan gis subkutant hvis den potensielle fordelene klart oppveier risikoen (se pkt. 5.1).

Prevenar 13 beskytter kun mot *Streptococcus pneumoniae*-serotypene i vaksinen, og ikke mot andre mikroorganismer som forårsaker invasiv sykdom, pneumoni eller otitis media. Som med hvilken som helst vaksine, beskytter ikke Prevenar 13 alle vaksinerte individer mot pneumokokksykdom. For den nyeste epidemiologiske informasjon i landet ditt, bør du konferere med den relevante nasjonale organisasjonen (Folkehelseinstituttet).

Personer med svekket immunrespons, uansett om det skyldes immunsupprimerende behandling, en genetisk defekt, infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) eller andre årsaker, kan ha redusert antistoffrespons på aktiv immunisering.

Data på sikkerhet og immunogenisitet er tilgjengelig for et begrenset antall personer med sigdcellesykdom, HIV-infeksjon, eller med hematopoietisk stamcelletransplantat (se pkt. 5.1). Data på sikkerhet og immunogenisitet for Prevenar 13 er ikke tilgjengelig for personer i andre spesifikke immunkompromitterte grupper (f.eks. med malignitet eller nefrotisk syndrom), og vaksineringsbør vurderes individuelt.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er essensielt natriumfritt.

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

I kliniske studier utviste Prevenar 13 immunrespons mot alle tretten serotypene som er inkludert i vaksinen. Immunresponsen til serotype 3 etter booster-dosen viste ingen økning utover nivåene som er sett etter vaksinasjonsserien for spedbarn. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for induksjon av serotype 3 immunologisk hukommelse er ikke kjent (se pkt. 5.1).

Andelen av funksjonelle antistoff respondere (OPA titer $\geq 1:8$) mot serotype 1, 3 og 5 var høy. Geometrisk, gjennomsnittlig OPA titer var imidlertid lavere enn for hver av de andre vaksineserotypene. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for beskyttende effekt er ikke kjent (se pkt. 5.1).

Begrensede data har vist at Prevenar 7-valent (primær-vaksinasjon med tre doser) induserer en akseptabel immunrespons hos spedbarn med sigdcellesykdom med en sikkerhetsprofil lik den som er observert i ikke-høyrisikogrupper (se pkt. 5.1).

Barn under 2 år bør få alderstilpasset Prevenar 13-vaksinasjonsserie (se pkt. 4.2). Bruk av pneumokokk-konjugatvaksiner erstatter ikke bruk av 23-valente pneumokokk-polysakkaridvaksiner hos barn ≥ 2 år med tilstander (f.eks. sigdcellesykdom, aspleni, HIV-infeksjon, kronisk sykdom eller som har redusert immunforsvar) som øker risikoen for invasiv sykdom på grunn av *Streptococcus pneumoniae*. Når anbefalt skal barn ≥ 24 måneder som allerede er primet med Prevenar 13 få 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. Intervallet mellom 13-valent konjugert pneumokokkvaksine (Prevenar 13) og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine skal være minst 8 uker. Det finnes ikke tilgjengelige data som indikerer hvorvidt administrasjon av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine til ikke-primede barn eller til barn primet med Prevenar 13 vil kunne medføre hyporespons ved fremtidige doser av Prevenar 13.

Den potensielle risikoen for apné og behovet for respiratorisk overvåking i 48–72 timer bør vurderes ved primær-vaksinasjon av svært premature spedbarn (født ≤ 28 . uke i svangerskapet), og spesielt for de med en tidligere historie av respiratorisk umodenhet. Siden fordelene med vaksinasjon er høy for denne gruppen spedbarn, bør vaksinasjon gjennomføres og ikke utsettes.

For serotyper som inngår i vaksinen forventes beskyttelse mot otitis media å være lavere enn mot invasiv sykdom. Otitis media kan forårsakes av mange andre organismer enn pneumokokkserotypene i vaksinen, og den totale beskyttelsen mot otitis media forventes derfor å være lav (se pkt. 5.1)

Når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), er hyppigheten av febrile reaksjoner lik den man ser når Prevenar (7-valent) administreres samtidig med Infanrix hexa

(se pkt. 4.8). Økende antall rapporter om kramper (med eller uten feber) og hypotonisk-hyporesponsiv episode (HHE) ble observert ved samtidig administrering av Prevenar 13 og Infanrix hexa (se pkt. 4.8).

Antipyretisk behandling bør initieres i henhold til lokale behandlingsrutiner for barn med krampesykdom eller med tidligere feberkramper og for alle barn som får Prevenar 13 samtidig med vaksiner som inneholder helcelle-kikhoste.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Prevenar 13 kan gis samtidig med følgende vaksineantigener, enten som monovalente eller kombinasjonsvaksiner: difteri, tetanus, acellulær eller helcelle-kikhoste, *Haemophilus influenzae* type b, inaktivert poliomyelitt, hepatitt B (se pkt. 4.4 for veiledning om Infanrix hexa), meningokokk serogruppe C, meslinger, kusma, røde hunder, vannkopper og rotavirus vaksine.

Prevenar 13 kan også gis samtidig med tetanustoksoid-konjugert meningokokkpolysakkaridvaksine mot serogruppene A, C, W og Y til barn mellom 12 og 23 måneders alder som er primet med Prevenar 13 (i henhold til lokale anbefalinger).

Data fra en klinisk studie etter markedsføring som evaluerte virkningen av profylaktisk bruk av febernedsettende legemidler (ibuprofen og paracetamol) på immunresponsen til Prevenar 13, antyder at administrering av paracetamol samtidig eller innenfor samme dag som vaksinasjonen kan redusere immunresponsen til Prevenar 13 etter barnevaksinasjonsserien. Respons på booster-dosen administrert ved 12 måneder var upåvirket. Den kliniske signifikansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Barn og ungdom 6 til 17 år

Ingen data er for tiden tilgjengelig med hensyn til samtidig bruk med andre vaksiner.

Voksne 18 til 49 år

Ingen data er tilgjengelig med hensyn til samtidig bruk med andre vaksiner.

Voksne i alderen 50 år og eldre

Prevenar 13 kan administreres samtidig med sesongens trivalente, inaktiverede influensavaksine (TIV).

I to studier med voksne i alderen 50–59 og 65 år og eldre, ble det vist at Prevenar 13 kan gis samtidig med trivalent, inaktivert influensavaksine (TIV). Responsen på alle tre TIV-antigenene var sammenlignbar når TIV ble gitt alene eller samtidig med Prevenar 13.

Når Prevenar 13 ble gitt samtidig med TIV, var immunresponsen på Prevenar 13 lavere enn når Prevenar 13 ble gitt alene. Det var imidlertid ingen langtidsvirkning på nivåene av sirkulerende antistoffer.

I en tredje studie med voksne i alderen 50-93 år, ble det vist at Prevenar 13 kan gis samtidig med sesongens kvadrivalente, inaktiverede influensavaksine (QIV). Immunresponsen på alle fire QIV-stammene var ikke-inferior når Prevenar 13 ble gitt samtidig med QIV, sammenlignet med når QIV ble gitt alene.

Immunresponsen på Prevenar 13 var ikke-inferior når Prevenar 13 ble gitt samtidig med QIV, sammenlignet med når Prevenar 13 ble gitt alene. Som ved samtidig administrering av trivalente vaksiner var immunresponsen for noen pneumokokkserotyper lavere når begge vaksinene ble gitt samtidig.

Samtidig bruk av andre vaksiner er ikke undersøkt.

Forskjellige injiserbare vaksiner skal alltid gis på ulike injeksjonssteder.

Samtidig administrering av Prevenar 13 og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine er ikke studert. I kliniske studier der Prevenar 13 ble gitt ett år etter 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, var immunresponsen på alle serotyper lavere enn når Prevenar 13 ble gitt til personer som ikke tidligere var immunisert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av 13-valent pneumokokk-konjugatvaksine hos gravide kvinner. Derfor bør bruken av Prevenar 13 unngås under svangerskapet.

Amming

Det er ukjent om 13-valent pneumokokk-konjugatvaksine blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Prevenar 13 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av virkningene nevnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger", kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner midlertidig.

4.8 Bivirkninger

Analyse av hyppigheten av rapporter etter markedsføring antyder en potensiell økt risiko for kramper, med eller uten feber, og HHE når grupper som har rapportert bruk av Prevenar 13 med Infanrix hexa, blir sammenlignet med de som rapporterte bruk av kun Prevenar 13.

Bivirkninger for alle aldersgrupper rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring, er under dette punktet oppgitt etter organsystemklasse og avtakende hyppighet og alvorlighetsgrad. Hyppigheten er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Sikkerheten til vaksinen ble vurdert i kontrollerte kliniske studier der 14 267 doser ble gitt til 4429 friske spedbarn fra 6 ukers alder ved første vaksinasjon og 11–16 måneder ved booster-dosen. I alle studier av spedbarn ble Prevenar 13 administrert samtidig med vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet (se pkt. 4.5).

Sikkerhet hos 354 tidligere uvaksinerte barn (7 måneder til 5 år) ble også vurdert.

De oftest rapporterte bivirkningene hos barn fra 6 uker til 5 år var reaksjoner på injeksjonsstedet, feber, irritabilitet, redusert appetitt og økt og/eller redusert søvn.

I en klinisk studie hos spedbarn vaksinert ved 2-, 3- og 4-månedersalderen ble feber ≥ 38 °C rapportert med en høyere hyppighet blant spedbarn som fikk Prevenar (7-valent) samtidig med Infanrix hexa (28,3 % til 42,3 %) enn spedbarn som fikk Infanrix hexa alene (15,6 % til 23,1 %). Etter en boosterdose ved 12- til 15-månedersalderen, ble det rapportert om feber ≥ 38 °C hos 50 % av spedbarn som fikk Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa samtidig sammenlignet med 33,6 % av spedbarn som fikk Infanrix hexa alene. Disse reaksjonene var for det meste moderate (mindre eller lik 39 °C) og forbigående.

Det ble rapportert høyere forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet hos barn over 12 måneder sammenlignet med forekomster hos spedbarn under primærserien med Prevenar 13.

Bivirkninger fra kliniske studier

I kliniske studier var sikkerhetsprofilen til Prevenar 13 lik Prevenar. Følgende frekvenser er basert på bivirkninger med Prevenar 13 registrert i kliniske studier:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: Overfølsomhetsreaksjon inkludert ansiktsødem, dyspné, bronkospasme

Nevrologiske sykdommer:

Mindre vanlige: Kramper (inkludert feberkramper)

Sjeldne: Hypotonisk-hyporesponsiv episode

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Redusert appetitt

Vanlige: Oppkast; diaré

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: Utslett

Mindre vanlige: Urtikaria eller urtikarialignende utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: Feber; irritabilitet; erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse eller smerter/ømheter; søvnighet; urolig søvn
Erytem på injeksjonsstedet eller hardhet/hevelse på 2,5–7,0 cm (etter booster dosen og hos eldre barn [i alderen 2 til 5 år])

Vanlige: Feber > 39 °C; nedsatt bevegelse på injeksjonsstedet (på grunn av smerte); erytem på injeksjonsstedet eller hardhet/hevelse på 2,5–7,0 cm (etter spedbarns serien)

Mindre vanlige: Erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse på $> 7,0$ cm; gråting

Bivirkninger fra erfaring etter markedsføring med Prevenar 13

Selv om følgende bivirkninger ikke ble observert hos spedbarn og barn i kliniske studier med Prevenar 13, betraktes de som bivirkninger av Prevenar 13 ettersom erfaringene ble rapportert etter markedsføring. Fordi bivirkningene kommer fra spontane rapporter kan ikke frekvensen anslås og er derfor ikke kjent.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Lymfadenopati (lokalisert i området ved injeksjonsstedet)

Forstyrrelser i immunsystemet:

Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon inkludert sjokk, angioødem

Hud- og underhudssykdommer:

Erythema multiforme

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Urtikaria på injeksjonsstedet; dermatitt på injeksjonsstedet; pruritus på injeksjonsstedet; rødme

Ytterligere informasjon for spesielle populasjoner:

Apné hos svært premature spedbarn (født ≤ 28. uke i svangerskapet) (se pkt. 4.4).

Barn og ungdom i alderen 6 til 17 år

Sikkerhet ble evaluert hos 592 barn (294 barn i alderen 5 til 10 år tidligere immunisert med minst én dose med Prevenar og 298 barn i alderen 10 til 17 år som ikke hadde fått pneumokokkvaksine).

De mest vanlige bivirkningene hos barn og ungdom 6 til 17 år var:

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: Hodepine

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Nedsatt appetitt

Vanlige: Oppkast; diaré

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: Utslett; urtikaria eller urtikarialignende utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: Irritabilitet; erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse eller smerte/ømheter, søvnighet, dårlig søvnkvalitet; ømt på injeksjonsstedet (inkludert nedsatt bevegelighet)

Vanlige: Feber

Andre bivirkninger tidligere observert hos spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år kan også gjelde for denne aldersgruppen, men ble ikke sett i denne studien, antakeligvis på grunn av et lite utvalg.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Barn og ungdom med sigdcellesykdom, HIV-infeksjon eller hematopoietisk stamcelletransplantat har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at hodepine, oppkast, diaré, feber, fatigue, artralgi og myalgi var svært vanlig.

Voksne > 18 år og eldre

Sikkerheten ble vurdert i 7 kliniske studier med 91 593 voksne i alderen 18 til 101 år. Prevenar 13 ble administrert til 48 806 voksne; 2 616 (5,4 %) i alderen 50 til 64 år og 45 291 (92,8 %) i alderen 65 år og eldre. Én av de 7 studiene inkluderte en gruppe voksne (n=899) i alderen 18 til 49 år som fikk Prevenar 13 og som ikke var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine tidligere. Blant de som fikk Prevenar 13, var 1 916 voksne tidligere vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 3 år før studievaksineringen, og 46 890 var ikke tidligere vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

En tendens til lavere hyppighet av bivirkninger ble forbundet med høyere alder; det ble rapportert færre bivirkninger hos voksne >65 år (uavhengig av tidligere pneumokokkvaksinestatus) enn hos unge voksne, og bivirkninger var generelt mest vanlig hos de yngste voksne, i alderen 18 til 29 år.

Totalt sett var hyppighetskategoriene omtrent lik for alle aldersgrupper, med unntak av oppkast som var svært vanlig ($\geq 1/10$) hos voksne i alderen 18 til 49 år og vanlig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) i alle andre aldersgrupper. Feber var svært vanlig hos voksne i alderen 18-29 år og vanlig i alle andre aldersgrupper. Sterk smerte/ømhet på injeksjonsstedet og sterkt nedsatt bevegelighet i armen var svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 39 år og vanlig i alle andre aldersgrupper.

Bivirkninger fra kliniske studier

Informasjon om lokale reaksjoner og systemiske bivirkninger ble innsamlet daglig i 14 dager etter hver vaksinering i 6 kliniske studier og i 7 dager i den resterende studien. De følgende hyppigheter er basert på bivirkninger med Prevenar 13 hos voksne registrert i kliniske studier:

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Svært vanlige: Nedsatt appetitt

Nevrologiske sykdommer:

Svært vanlige: Hodepine

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Diaré; oppkast (hos voksne i alderen 18-49 år)

Vanlige: Oppkast (hos voksne i alderen 50 år og eldre)

Mindre vanlige: Kvalme

Forstyrrelser i immunsystemet:

Mindre vanlige: Overfølsomhetsreaksjoner, deriblant ansiktsødem, dyspné, bronkospasme

Hud- og underhudssykdommer:

Svært vanlige: Utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: Frysninger; fatigue; erytem på injeksjonsstedet; indurasjon/opphovning; på injeksjonsstedet; smerte/ømhet på injeksjonsstedet (sterk smerte/ømhet på injeksjonsstedet svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 39 år); nedsatt bevegelighet av armen (sterkt nedsatt bevegelighet av armen svært vanlig)

hos voksne i alderen 18 til 39 år)

Vanlige: Feber (svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 29 år)

Mindre vanlige: Lymfadenopati lokalisert til området rundt injeksjonsstedet

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Svært vanlige: Artralgi; myalgi

Totalt sett ble det ikke observert noen signifikant forskjellig hyppighet av bivirkninger når Prevenar 13 ble gitt til voksne som tidligere var vaksinert med pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Voksne med HIV-infeksjon har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at feber og oppkast var svært vanlig og kvalme var vanlig.

Voksne med hematopoietisk stamcelletransplantat har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at feber og oppkast var svært vanlig.

Det ble observert høyere forekomst av noen rapporterte systemiske reaksjoner når Prevenar 13 ble administrert samtidig med trivalent, inaktivert influensavaksine (TIV) enn når TIV ble gitt alene (hodepine, frysninger, utslett, nedsatt appetitt, artralgi og myalgi) eller Prevenar 13 ble gitt alene (hodepine, fatigue, frysninger, nedsatt appetitt og artralgi).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med Prevenar 13 er usannsynlig siden administrasjon skjer som én enkeltdose fra hetteglass. Det foreligger imidlertid rapporter om overdosering med Prevenar 13 hos spedbarn og barn definert som påfølgende doser administrert nærmere enn anbefalt til den forrige dosen. Generelt sett er bivirkninger rapportert med overdosering konsistente med de som ble rapportert med doser gitt i henhold til det anbefalte pediatrike programmet med Prevenar 13.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, pneumokokkvaksiner, ATC-kode: J07AL02

Prevenar 13 inneholder de 7 kapsulære pneumokokk-polysakkaridene som finnes i Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i tillegg til 6 andre polysakkarider (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) som alle er konjugert til CRM₁₉₇-bærerprotein.

Sykdomsbyrde

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Basert på overvåkning av serotyper i Europa, utført før introduksjon av Prevenar, beregnes Prevenar 13 å dekke 73–100 % (avhengig av landet) av serotypene som fører til invasiv

pneumokokksykdom (IPD) hos barn under 5 år. I denne aldersgruppen står serotypene 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A for 15,6 % til 59,7 % av invasive sykdommer, avhengig av land, tidsperiode for studien og bruken av Prevenar.

Akutt otitis media (AOM) er en vanlig barnesykdom med forskjellige etiologier. Bakterier kan være ansvarlig for 60–70 % av kliniske episoder med AOM. *S. pneumoniae* er en av de vanligste årsakene til bakteriell AOM på verdensbasis.

Prevenar 13 anslås å dekke over 90 % av serotypene som forårsaker antibiotikaresistent IPD.

Barn og ungdom 6 til 17 år

Insidensen av invasiv pneumokokksykdom er lav hos barn i alderen 6 til 17 år. Det er imidlertid en økt risiko for sykkelighet og dødelighet hos de med underliggende komorbiditeter.

Voksne ≥18 år og eldre

Pneumoni er den vanligste kliniske presentasjonen av pneumokokksykdom hos voksne.

Rapportert forekomst av samfunnsvervet pneumoni (community-acquired pneumonia; CAP) og invasiv pneumokokksykdom (IPD) i Europa varierer etter land, øker med alderen fra 50 år og er høyest hos personer ≥ 65 år. *S. pneumoniae* er den hyppigste årsaken til CAP, og er vurdert til å være ansvarlig for ca 30 % av alle CAP-tilfeller som krever sykehusinnleggelse hos voksne i industriland.

Bakteriemisk pneumoni (ca. 80 % av IPD hos voksne), bakteriemi uten fokus, samt meningitt er de vanligste manifestasjonene av IPD hos voksne. På bakgrunn av overvåkingsdata etter introduksjonen av Prevenar, men før introduksjonen av Prevenar 13 i barnevaksinasjonsprogrammet, kan pneumokokk-serotypene i Prevenar 13 være årsak til minst 50–76 % (avhengig av land) av IPD-tilfellene hos voksne.

Risikoen for CAP og IPD hos voksne øker også med kroniske underliggende medisinske tilstander, spesielt anatomisk eller funksjonell aspleni, diabetes mellitus, astma, kronisk kardiovaskulær-, lunge-, nyre- eller leversykdom. Den er høyest hos personer som er immunosupprimert, som personer med maligne hematologiske sykdommer eller HIV-infeksjon.

Immunogenisitet hos spedbarn, barn og ungdom i kliniske studier med Prevenar 13

Den beskyttende effekten til Prevenar 13 mot IPD er ikke undersøkt. Som anbefalt av Verdens helseorganisasjon (WHO) er vurderingen av potensiell effekt mot IPD hos spedbarn og små barn basert på en sammenligning av immunresponser mot de syv vanlige serotypene som både finnes i Prevenar 13 og Prevenar, der beskyttende effekt er påvist (for effekt av Prevenar (7-valent) hos spedbarn og barn, se under). Immunresponser mot de andre 6 serotypene ble også målt.

Immunrespons etter en tredosers primærserie for spedbarn

Kliniske studier er gjennomført i en rekke europeiske land og i USA ved hjelp av en rekke vaksinasjonsprogrammer, herunder to randomiserte ikke-inferioritetsstudier (Tyskland ved bruk av 2, 3, 4 måneders primærserier [006] og USA ved bruk av 2, 4, 6 måneders primærserier [004]) og en randomisert, kontrollert studie (USA ved bruk av 2, 4, 6 måneders primærserier [3005]). I disse to studiene ble pneumokokk immunresponsene sammenlignet ved hjelp av et sett med ikke-inferioritetskriterier inkludert prosentandelen pasienter med serotypespesifikk antipolysakkarid-IgG i serum $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ én måned etter primærserien og sammenligningen av IgG geometriske gjennomsnittskonsentrasjoner (ELISA GMC), i tillegg ble funksjonelle antistofftitre (OPA) mellom pasienter som får Prevenar 13 og Prevenar sammenlignet. For de seks andre serotypene ble disse verdiene sammenlignet med den laveste responsen blant alle de syv vanlige serotypene hos mottakere av Prevenar.

Ikke-inferioritet immunrespons-sammenligningene for studie 006 som er basert på andelen spedbarn som oppnådde anti-polysakkarid IgG-konsentrasjoner $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, er vist i Tabell 1. Resultatene fra studie 004 var liknende. Ikke-inferioritet for Prevenar 13 (den nedre grensen av 95 % KI for forskjellen i prosent av respondere ved $0,35 \mu\text{g/ml}$ mellom gruppene $>-10 \%$) ble demonstrert for alle de 7 vanlige serotypene, unntatt serotype 6B i studie 006 og serotypene 6B og 9V i studie 004, som bommet med en liten margin. Alle de syv vanlige serotypene oppfylte de forhåndsdefinerte ikke-inferioritetskriteriene for IgG ELISA GMC. Prevenar 13 fremkalte sammenlignbare, men litt lavere antistoffverdier enn Prevenar for de syv vanlige serotypene. Den kliniske relevansen av disse forskjellene er ikke kjent.

Ikke-inferioritet ble oppfylt for de 6 andre serotypene basert på andelen av spedbarn som oppnådde antistoffkonsentrasjoner $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ og sammenligning av IgG ELISA GMC i studie 006 og ble oppfylt for 5 av 6 serotyper med unntak av serotype 3 i studie 004. For serotype 3 var andelen av Prevenar 13 mottakere med plasma IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, 98,2 % (studie 006) og 63,5 % (studie 004).

Tabell 1: Sammenligning av andel (%) personer som oppnår en pneumokokk antipolysakkarid IgG-antistoffkonsentrasjon på $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ etter dose 3 i spedbarnsserien – studie 006			
Serotyper	Prevenar 13 % (N=282–285)	7-valent Prevenar % (N=277–279)	Forskjell (95 % KI)
7-valent Prevenar serotyper			
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)
Ytterligere serotyper i Prevenar 13			
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)

* Serotypen i Prevenar med den laveste responsraten i prosent var 6B i studie 006 (87,1 %)

Prevenar 13 fremkalte funksjonelle antistoffer mot alle 13 vaksineserotypene i studiene 004 og 006. Det var ingen forskjell mellom gruppene i andelen pasienter med OPA-titre $\geq 1:8$ for de 7 vanlige serotypene. For hver av de syv vanlige serotypene, oppnådde henholdsvis $\geq 96 \%$ og $\geq 90 \%$ av dem som fikk Prevenar 13, OPA-titre $\geq 1:8$ én måned etter primærserien i studiene 006 og 004.

For hver av de 6 andre serotypene, fremkalte Prevenar 13 OPA-titre $\geq 1:8$ hos 91,4 % til 100 % av de vaksinerte én måned etter primærserien i studiene 004/006. De funksjonelle antistoff (OPA) geometriske, gjennomsnittlige titre for serotypene 1, 3 og 5 var lavere enn for hver av de andre serotypene. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for beskyttende effekt er ikke kjent.

Immunrespons etter en todosers primærserie til spedbarn

Immunogenisiteten etter to doser hos spedbarn er dokumentert i fire studier. Andelen spedbarn som oppnådde en pneumokokk anti-kapsulært polysakkarid IgG-konsentrasjon på $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ én måned etter den andre dosen, var fra 79,6 % til 98,5 % i 11 av de 13 vaksineserotypene. Andelen spedbarn som oppnådde denne antistoffkonsentrasjonsterskelen for serotype 6B (27,9 % til 57,3 %) og 23F (55,8 % til 68,1 %) var lavere i alle studier som anvendte et 2-, 4- måneders-regime, sammenlignet med 58,4 % for serotype 6B og 68,8 % for 23F i en studie som anvendte et 3, 5 måneders regime. Etter booster-dosen viste immunresponsen mot alle vaksineserotypene, inkludert 6B og 23F, at en todosers primærserie ga adekvat priming. I en britisk studie var den funksjonelle antistoffresponsen (OPA)

sammenlignbar for alle serotyper inkludert 6B og 23F i Prevenar- og Prevenar 13-gruppene etter primærserien ved to og fire måneders alder og etter boosterdose ved 12 måneder. Andelen av respondere med OPA titer $\geq 1:8$ for mottakere av Prevenar 13 var minst 87 % etter serien for spedbarn og minst 93 % etter booster dosen. Geometriske gjennomsnittlige OPA titer for serotypene 1, 3 og 5 var lavere enn titer for hver av de andre serotypene. Den kliniske relevansen for denne observasjonen er ikke kjent.

Boosterresponsen etter todosers og tredosers primærserier til spedbarn

Antistoffkonsentrasjonene økte fra pre-booster nivået for alle 13 serotypene etter booster dosen. Antistoffkonsentrasjonene etter booster var høyere for 12 serotyper enn de oppnådd etter primærserien for spedbarn. Disse observasjonene er forenlige med adekvat priming (induksjon av immunologisk hukommelse). Immunresponsen for serotype 3 etter booster dosen var ikke høyere enn nivåene som ses etter vaksinasjonsserien for spedbarn. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for induksjon av serotype 3 immunhukommelse er ikke kjent

Antistoffresponsen mot booster doser etter todosers eller tredosers primærserier for spedbarn var sammenlignbare for alle de 13 vaksineserotypene.

For barn i alderen 7 måneder til 5 år, fører alderstilpassede "catch-up"-vaksinasjonsprogrammer (som beskrevet i pkt. 4.2) til nivåer av antikapsulært polysakkarid IgG-antistoffresponsen i hver av de 13 serotypene som minst kan sammenlignes med dem i en tredosers primærserie for spedbarn.

Varighet av antistoffnivå og immunologisk hukommelse ble evaluert i en studie hos friske barn som mottok én enkeltdose med Prevenar 13 minst 2 år etter at de tidligere hadde blitt immunisert med enten 4 doser med Prevenar, en tredose barnevaksinasjonsserie av Prevenar etterfulgt av Prevenar 13 ved 12- månedersalderen, eller 4 doser med Prevenar 13.

Enkeltdosen med Prevenar 13 hos barn rundt 3-4 år uavhengig av tidligere vaksinasjonshistorie med Prevenar eller Prevenar 13, induerte en robust antistoffrespons for både de 7 felles serotypene og de 6 ekstra serotypene i Prevenar 13.

Siden introduksjonen av 7-valent Prevenar i 2000, har ikke dataene fra overvåkingen av pneumokokk-sykdommer vist at immuniteten frembrakt med Prevenar i barndommen har avtatt med tiden.

Premature barn

Sikkerhet og immunogenisitet for Prevenar 13 gitt ved 2, 3, 4 og 12 måneder ble vurdert hos ca. 100 premature barn (gjennomsnittlig estimert gestasjonsalder [EGA], 31 uker; range, 26 til 36 uker) og sammenlignet med ca. 100 barn født ved termin (gjennomsnittlig EGA, 39 uker, range, 37 til 42 uker).

Immunresponsen hos premature barn og barn født ved termin ble sammenlignet ved å se på andelen barn som nådde en pneumokokk-polysakkarid IgG-bindende antistoffkonsentrasjon på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned etter spedbarnsserien ble gitt. Metoden benyttet for å sammenligne immunogenisitet av Prevenar 13 med Prevenar var basert på WHO's retningslinjer.

Mer enn 85 % nådde en pneumokokk-polysakkarid IgG-bindende antistoffkonsentrasjon på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned etter spedbarnsserien, bortsett fra for serotyper 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) og 6B (72,7 %) i den premature gruppen. For disse tre serotypene var andelen respondere blant premature barn signifikant lavere enn blant fullbårne barn. Ca. én måned etter småbarnsdosen, var andelen deltakere i hver gruppe som nådde denne samme antistoff-konsentrasjonsterskelen på >97 %, unntatt for serotype 3 (71 % hos premature barn og 79 % hos fullbårne barn). Det er ikke kjent om immunologisk hukommelse for alle serotypene indueres hos premature barn. Serotypespesifikk IgG GMC var generelt lavere for premature barn enn for fullbårne barn.

Etter spedbarnsserien, var OPA GMT lik hos premature barn sammenlignet med fullbårne barn, unntatt for serotype 5 som var lavere hos premature barn. OPA GMT etter småbarnsdosen i forhold til

etter spedbarnsserien var lik eller lavere for 4 serotyper (4, 14, 18C og 19F), og var statistisk signifikant høyere for 6 av 13 serotyper (1, 3, 5, 7F, 9V og 19A) hos premature barn sammenlignet med 10 av 13 serotyper (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A og 23F) hos fullbårne barn.

Barn (12-59 måneder) fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent)

Etter administrering av én enkeltdose med Prevenar 13 hos barn (12-59 måneder) som er ansett som fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent) (enten 2 eller 3 primærseridoser pluss booster), var andelen som oppnådde serumnivå av IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ og OPA titres $\geq 1:8$ minst 90 %. Imidlertid, viste 3 (serotyper 1,5 og 6A) av de 6 ekstra serotypene lavere IgG GMC og OPA GMT når de ble sammenlignet med barn som hadde mottatt minst én tidligere vaksinasjon med Prevenar 13. Den kliniske relevansen av lavere GMCer og GMTer er for øyeblikket ikke kjent.

Uvaksinerte barn (12-23 måneder)

Studier av uvaksinerte barn (12-23 måneder) som ble gitt Prevenar (7-valent) demonstrerte at 2 doser var nødvendig for å oppnå serum IgG konsentrasjoner for 6B og 23F lik de induert med tredose barnevaksinasjonsserien.

Barn og ungdom 5 til 17 år

I en åpen studie hos 592 friske barn og ungdom inkludert de med astma (17,4 %) som kan være predisponert for pneumokokkinfeksjon, fremkalte Prevenar 13 immunrespons mot alle 13 serotypene. En enkeltdose med Prevenar 13 ble gitt til barn i 5- til 10-årsalderen tidligere vaksinert med minst 1 dose med Prevenar, og barn og ungdom i 10- til 17-årsalderen som aldri hadde fått pneumokokkvaksine.

Hos både barn i 5- til 10-årsalderen og barn og ungdom i 10- til 17-årsalderen, var immunresponsen til Prevenar 13 non-inferior til Prevenar for de 7 vanlige serotypene og til Prevenar 13 for de 6 ekstra serotypene sammenlignet med immunresponsen etter den fjerde dosen hos barn vaksinert ved 2-, 4-, 6- og 12-15-månedersalderen målt ved hjelp av serum IgG.

Hos barn og ungdom i alderen 10 til 17 år var OPA GMT 1 måned etter vaksineringsen non-inferior til OPA GMT hos barn i 5- til 10-årsaldergruppen for 12 av de 13 serotypene (unntatt serotype 3).

Immunrespons etter subkutan administrasjon

Subkutan administrasjon av Prevenar 13 ble evaluert i en ikke-komparativ studie med 185 friske japanske nyfødte og barn som fikk 4 doser ved 2-, 4-, 6- og 12-15-månedersalderen. Studien viste at sikkerhet og immunogenisitet generelt var sammenlignbare med observasjonene gjort i studier med intramuskulær administrasjon.

Effekt av Prevenar 13

Invasiv pneumokokksykdom

Data publisert av Public Health England viste at det var en reduksjon i sykdom forårsaket av de 7 vaksineserotypene i England og Wales på 98 % (95 % KI 95; 99) fire år etter introduksjonen av Prevenar som en todosers primær barnevaksinasjonsserie med boosterdose i det andre leveåret, og med et vaksineopptak på 94 %. Videre, fire år etter bytte til Prevenar 13, var det en ytterligere reduksjon av IPD-insidensen forårsaket av de 7 serotypene i Prevenar varierende fra 76 % hos barn under 2 år til 91 % hos barn 5–14 år. De serotypespesifikke reduksjonene for hver av de 5 ytterligere serotypene i Prevenar 13 (det ble ikke observert noen tilfeller av serotype 5 IPD) er vist etter aldersgruppe i tabell 2 og varierte fra 68 % (serotype 3) til 100 % (serotype 6A) for barn under 5 år. Signifikante insidensreduksjoner ble også observert i eldre aldersgrupper som ikke hadde blitt vaksinert med Prevenar 13 (indirekte effekt).

Tabell 2: Serotypespesifikt antall tilfeller og insidensreduksjoner av IPD i 2013/14 sammenlignet med 2008/09–2009/10 (2008/10) etter alder i England og Wales									
	<5 år			5 til 64 år			≥65 år		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	% insidensreduksjon (95 % KI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	% insidensreduksjon (95 % KI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	% insidensreduksjon (95 % KI*)
Ytterligere serotyper som dekkes av Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91 % (98 %; 68 %)**	458 (382)	77 (71)	83 % (88 %; 74 %)**	102 (89)	13 (13)	87 % (94 %; 72 %)**
3	26 (24)	8 (8)	68 % (89 %; 6 %)	178 (148)	73 (68)	59 % (72 %; 38 %)**	256 (224)	143 (146)	44 % (57 %; 27 %)**
6A	10 (9)	0 (0)	100 % (100 %; 62 %)**	53 (44)	5 (5)	90 % (97 %; 56 %)**	94 (82)	5 (5)	95 % (99 %; 81 %)**
7F	90 (82)	8 (8)	91 % (97 %; 74 %)**	430 (361)	160 (148)	63 % (71 %; 50 %)**	173 (152)	75 (77)	56 % (70 %; 37 %)**
19A	85 (77)	7 (7)	91 % (97 %; 75 %)**	225 (191)	104 (97)	54 % (65 %; 32 %)**	279 (246)	97 (99)	65 % (75 %; 53 %)**
[§] Korrigert for andel prøver som var serotypet, manglet alder, nevner sammenlignet med 2009/10 og for trenden i total invasive pneumokokksykdom opptil 2009/10 (det ble ikke brukt noen trendkorrigering etter det). * 95 % KI høynet av et Poisson-intervall basert på overdispersjon av 2·1 sett fra modellering av data for bare IPD i 2000–06 før Prevenar. ** p < 0,005 for å dekke 6A der p = 0,002									

Otitis media (OM)

I en publisert studie utført i Israel, hvor det ble gitt 2-dosers primærserie pluss boosterdose i det andre leveåret, ble virkningen av Prevenar 13 på OM dokumentert i et populasjonsbasert aktivt overvåkningssystem med tympanocentesedyrking av mellomørevæske hos israelske barn under 2 år med OM.

Etter introduksjonen av Prevenar og deretter Prevenar 13 var det en nedgang i insidensen fra 2,1 til 0,1 tilfeller per 1000 barn (95 %) for Prevenar-serotyper pluss serotype 6A og en nedgang i insidensen fra 0,9 til 0,1 tilfeller per 1000 barn (89 %) for de andre serotypene 1, 3, 5, 7F og 19A i Prevenar 13. Den årlige insidensen av alle tilfeller med OM forårsaket av pneumokokker gikk ned fra 9,6 til 2,1 tilfeller per 1000 barn (78 %) fra juli 2004 (før introduksjonen av Prevenar) til juni 2013 (etter introduksjonen av Prevenar 13).

Pneumoni

I en multisenter observasjonsstudie i Frankrike som sammenlignet periodene før og etter bytte fra Prevenar til Prevenar 13, var det 16 % reduksjon (fra 2060 til 1725 tilfeller) i alle tilfeller av samfunnservvert pneumoni (CAP) hos barn fra 1 måned til 15 år i akuttmottak. Reduksjonen var 53 % (fra 167 til 79 tilfeller) ($p < 0,001$) for CAP-tilfeller med pleural effusjon og 63 % (fra 64 til 24 tilfeller) ($p < 0,001$) for mikrobiologisk bekreftede pneumokokk-CAP-tilfeller. I det andre året etter introduksjon av Prevenar 13 var det totale antallet CAP-tilfeller forårsaket av de 6 andre vaksineserotypene i Prevenar 13, redusert fra 27 til 7 isolater (74 %).

Reduksjonen i alle tilfeller av pneumoni var tydeligst i de yngre vaksinerte aldersgruppene med en reduksjon på henholdsvis 31,8 % (fra 757 til 516 tilfeller) og 16,6 % (fra 833 til 695 tilfeller) i aldersgruppene < 2 år og 2 til 5 år. Insidensen hos eldre, hovedsakelig ikke-vaksinerte barn (> 5 år) endret seg ikke under studiens varighet.

I et aktivt overvåkningssystem som dokumenterer virkningen av Prevenar og deretter Prevenar 13 på CAP hos barn under 5 år sør i Israel som får en todosers primærserie med en boosterdose i det andre leveåret, var det i perioden 2004–2013 en reduksjon på 68 % (95 % KI 73; 61) i poliklinikkbesøk og 32 % (95 % KI 39; 22) i sykehusinnleggelse for alveolar CAP etter introduksjonen av Prevenar 13 sammenlignet med perioden før Prevenar ble introdusert.

Effekt på nasofaryngeal bæring

I en fransk overvåkingsstudie på barn med akutt otitis media, ble endringer i nasofaryngeal (NP) bæring av pneumokokk serotyper evaluert etter introduksjonen av Prevenar (7-valent) og senere Prevenar 13. Prevenar 13 reduserte signifikant nasofaryngeal bæring (NP) av de 6 ekstra serotypene (og serotype 6C) kombinert og individuelle serotyper 6C, 7F, 19A når sammenlignet med Prevenar. En reduksjon i bæring ble også sett med serotype 3 (2,5 % vs 1,1 %, $p = 0,1$). Det ble ikke observert bæring av serotypene 1 og 5.

Effekten av pneumokokk-konjugatvaksinasjon på nasofaryngeal bæring ble undersøkt i en randomisert dobbelblindet studie i Israel, hvor barn enten fikk Prevenar 13 eller Prevenar (7-valent) ved 2-, 4-, 6- og 12-månedersalderen. Prevenar 13 reduserte signifikant nylig identifisert NP-erhvervelse av de 6 ekstra serotypene (og serotype 6C) kombinert, og individuelle serotyper 1, 6A, 7F, 19A når sammenlignet med Prevenar. Det ble ikke sett noe reduksjon av serotype 3 og for serotype 5 forekom koloniseringen for sjeldent til at man kunne måle innvirkning. For 6 av de resterende 7 vanlige serotypene, ble lignende frekvens av NP-erhvervelse observert i begge vaksinegruppene. For serotype 19F ble en signifikant reduksjon observert.

Det ble i denne studien dokumentert reduksjon av *S. pneumoniae* serotype 19A, 19F og 6A som var ufølsomme for en rekke antibiotika. Reduksjonen varierte mellom 34 % og 62 %, avhengig av serotype og antibiotikum.

Beskyttende effekt av Prevenar (7-valent vaksine) hos spedbarn og barn

Effekten til 7-valent Prevenar ble vurdert i to store studier –Northern California Kaiser Permanente (NCKP) studien og Finnish Otitis Media (FinOM) studien. Begge studiene var randomiserte, dobbeltblindede, aktiv-kontrollerte studier der spedbarn ble randomisert til å motta enten Prevenar eller kontrollvaksinen (NCKP, meningokokkserogruppe C CRM-konjugat [MnCC]-vaksine; FinOM, hepatitt B-vaksine) i en firedosers serie ved 2, 4, 6 og 12–15 måneders alder. Effekteresultatene fra disse studiene (for invasiv pneumokokksykdom, pneumoni og akutt otitis media) vises nedenfor (tabell 3).

Tabell 3: Oppsummert effekt av 7-valent Prevenar¹			
Test	N	VE²	95 % KI
NCKP: Vaksine-serotype IPD ³	30 258	97 %	85, 100
NCKP: Klinisk pneumoni med unormal brystrøntgen	23 746	35 %	4, 56
NCKP: Akutt Otitis Media (AOM) ⁴	23 746		
Totale episoder		7 %	4, 10
Residiverende AOM (3 episoder på 6 måneder, eller 4 episoder på 1 år)		9 %	3, 15
Residiverende AOM (5 episoder på 6 måneder, eller 4 episoder på 1 år)		23 %	7, 36
Tympanostomi tubeplassing		20 %	2, 35
FinOM: AOM	1 662		
Totale episoder		6 %	-4, 16
Alle pneumokokk AOM		34 %	21, 45
Vaksine-serotype AOM		57 %	44, 67
¹ Pr. protokoll			
² Vaksine effekt			
³ Oktober 1995 til 20 april 1999			
⁴ Oktober 1995 til 30 april 1998			

Effekt av Prevenar (7-valent)

Effekten (både direkte og indirekte effekt) til 7-valent Prevenar mot pneumokokksykdom er vurdert i både tredosers og todosers primære vaksinasjonsprogrammer for spedbarn, alle med booster doser (tabell 4). Forekomsten av IPD har blitt konsistent og betraktelig redusert som følge av den utbredte bruken av Prevenar.

Ved bruk av screeningsmetoden var serotype-spesifikke beregninger av effekt for 2 doser under 1 års alder i Storbritannia 66 % (-29, 91 %) og 100 % (25, 100 %) for henholdsvis serotype 6B og 23F.

Tabell 4. Oppsummert effekt av 7-valent Prevenar for invasiv pneumokokksykdom			
Land (introduksjonsår)	Anbefalt program	Sykdomsreduksjon, %	95 % KI
UK (England & Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 måneder	<u>Vaksineserotyper:</u> To doser under 1 år: 85 %	49, 95 %
USA (2000)	2, 4, 6, +12 - 15 måneder		
Barn < 5 ²		Vaksineserotyper: 98 % Alle serotyper: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Personer ≥ 65 ³		Vaksineserotyper: 76 % Alle serotyper: 38 %	NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 måneder	Alle serotyper: 73 % <u>Vaksineserotyper:</u> 2-dose serien for spedbarn: 99 % Fullført program: 100 %	NA 92, 100 % 82, 100 %
¹ Barn < 2 års alder. Beregnet vaksineeffekt fra og med juni 2008 (Broome-metoden).			
² 2005 data.			
³ 2004 data.			
⁴ Barn < 5 års alder. Januar 2005 til desember 2007. Fullstendig effekt for rutinemessig 2+1-program er ikke tilgjengelig enda.			

Akutt otitis media

Effekt av Prevenar i et 3+1-program er også observert mot akutt otitis media og pneumoni siden det ble introdusert i et nasjonalt immuniseringsprogram. I en retrospektiv vurdering av en stor amerikansk forsikringsdatabase, ble antall AOM-konsultasjoner redusert med 42,7 % (95 % KI, 42,4-43,1 %) og antall AOM-resepter med 41,9 % hos barn under 2 år, sammenlignet med baseline før markedsføringstillatelse (2004 kontra 1997-99). I en lignende analyse ble sykehusinnleggelse og polikliniske konsultasjoner for pneumoni uansett årsak redusert med henholdsvis 52,4 % og 41,1 %.

For de hendelsene som ble spesifikt identifisert som pneumokokkpneumoni, var de observerte reduksjonene i sykehusinnleggelser og polikliniske konsultasjoner henholdsvis 57,6 % og 46,9 % hos barn under 2 år, sammenlignet med baseline før markedsføringstillatelse (2004 kontra 1997–99). Selv om direkte årsak og effekt ikke kan utledes fra observasjonsanalyser av denne typen, antyder disse funnene at Prevenar spiller en viktig rolle i å redusere byrden av mukosal sykdom (AOM og pneumoni) i målpopulasjonen.

Effektstudie med voksne i alderen 65 år og eldre

Effekt mot vaksintype (VT) pneumokokk-CAP og -IPD ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert storskalastudie (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA) i Nederland. 84 496 personer i alderen 65 år og eldre ble vaksinert én gang med enten Prevenar 13 eller placebo, med en 1:1-randomisering.

CAPiTA-studien omfattet frivillige ≥ 65 år med demografiske og helsemessige karakteristika som kan skille seg fra dem som søker vaksinasjon.

En første episode med bryststrøntgenbekreftet pneumoni med sykehusinnleggelse ble identifisert hos omtrent 2 % av denne populasjonen (n = 1 814 personer), hvorav 329 tilfeller var bekreftet pneumokokk-CAP, og 182 tilfeller var vaksintype pneumokokk-CAP i per protokoll- og mITT-populasjonen (modified intent to treat).

Effekt ble vist for de primære og sekundære endepunktene i per protokoll-populasjonen (tabell 5).

Tabell 5: Vaksineeffekt (VE) for de primære og sekundære endepunktene i CAPiTA-studien (per protokoll-populasjon)					
Effektendepunkt	Tilfeller			VE (%) (95,2 % KI)	p-verdi
	Totalt	Prevenar 13-gruppe	Placebo-gruppe		
<i>Primært endepunkt</i>					
Første episode av bekreftet VT pneumokokk-CAP	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Sekundære endepunkter</i>					
Første episode av bekreftet NB/NI¹ vaksintype pneumokokk-CAP	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
Første episode av VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
¹ NB/NI – ikke-bakteriell eller ikke-invasiv ² VT-IPD – vaksintype invasiv pneumokokksykdom					

Den beskyttende effekten mot første episode med vaksintype pneumokokk-CAP, ikke-bakteriell eller ikke-invasiv vaksintype pneumokokk-CAP og vaksintype IPD varte gjennom hele den fireårige studien.

Studien var ikke utformet for å påvise vaksintype-effekt i undergrupper, og antall forsøkspersoner ≥ 85 år var ikke tilstrekkelig til å påvise effekt i denne aldersgruppen.

En *post-hoc*-analyse ble brukt for å estimere følgende folkehelseutfall mot klinisk CAP (som definert i CAPiTA-studien og basert på kliniske funn uavhengig av radiologisk infiltrat eller etiologisk bekræftelse): vaksineeffekt (VE), reduksjon i insidensrate (IRR) og antall personer som må vaksineres (NNV, number needed to vaccinate) (tabell 6).

Reduksjon i insidensrate, også referert til som insidens av sykdom som kan forebygges med vaksine, er antallet tilfeller av sykdom som kan forebygges med vaksine per 100 000 observerte personår.

I tabell 6 er NNV et mål på antall mennesker som må vaksineres for å forhindre ett klinisk CAP-tilfelle.

Tabell 6: Vaksineeffekt (VE) mot klinisk CAP*							
	Episoder		Vaksineeffekt ¹ i % (95 % KI) (1-sidig p-verdi)	Insidens per 100 000 observerte personår		Reduksjon i insidens- rate ² (95 % KI)	Antall personer som må vaksineres ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse av alle episoder	1375	1495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Analyse av første episode	1126	1214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

* Pasienter med minst to av følgende: Hoste, purulent sputum, kroppstemperatur > 38 °C eller < 36,1 °C, pneumoni (auskultatoriske funn), leukocytose, C-reaktivt protein-verdi > 3 ganger den øvre normalgrensen, hypoksemi med partielt oksygentrykk < 60 mmHg ved innånding av romtemperert luft.

¹ En Poisson-regresjonsmodell med tilfeldige effekter ble brukt til å beregne VE.

² Per 100 000 observerte personår. IRR beregnes som insidensen i placebogruppen minus insidensen i vaksinegruppen, og var matematisk ekvivalent med VE × insidensen i placebogruppen.

³ Basert på en beskyttelsesvarighet på 5 år. NNV er ikke en frekvens, men angir i stedet antall sykdomstilfeller forhindret for et gitt antall vaksinerte personer. NNV inkluderer også studielengden eller beskyttelsesvarigheten og beregnes som 1 delt på produktet av IRR og beskyttelsesvarigheten (eller studielengden) (=1/(IRR × varighet).

Immunogenisitetsstudier med voksne ≥18 år og de eldre

Hos voksne er terskelen for serotype-spesifikk, pneumokokk-polysakkarid IgG-bindende antistoffkonsentrasjon som gir beskyttelse, ikke definert. I alle pivotale kliniske studier ble det brukt en serotypespesifikk opsonofagocytose-analyse (OPA) som et surrogat for vurdering av mulig effekt mot invasiv pneumokokksykdom og pneumoni. OPA geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) målt 1 måned etter hver vaksinerings, ble beregnet. OPA-titre er uttrykt som den resiproke verdi av den høyeste serumfortynningen som reduserer overlevelsen av pneumokokker med minst 50 %.

Pivotale studier av Prevenar 13 ble designet for å vise at funksjonell OPA antistoffrespons på de 13 serotypene er non-inferior, og for noen serotyper superior, i forhold til de 12 serotypene som er felles med den godkjente 23-valente pneumokokk-polysakkaridvaksinen [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] 1 måned etter vaksinerings. Responsen på serotype 6A, som er unik for Prevenar 13, ble fastsatt ved påvisning av en 4 ganger høyere spesifikk OPA-titer enn før vaksinerings.

Det ble gjennomført fem kliniske studier i Europa og USA hvor immunogenisiteten for Prevenar 13 ble evaluert for forskjellige aldersgrupper mellom 18 og 95 år. Fra kliniske studier av Prevenar 13 foreligger det i dag immunogenitetsdata for voksne i alderen 18 år og eldre, inkludert voksne i alderen 65 og eldre, som tidligere er vaksinert med én eller flere doser av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, 5 år før studieinkludering. I hver studie deltok friske voksne og immunkompetente voksne med stabile underliggende tilstander som man vet predisponerer for pneumokokkinfeksjon (dvs. kronisk kardiovaskulær sykdom, kronisk lungesykdom inkludert astma, nyresykdom og diabetes mellitus, kronisk leversykdom inkludert alkoholisk leversykdom), og voksne med risikofaktorer som røyking og alkoholinntak.

Immunogenisitet og sikkerhet av Prevenar 13 er vist hos voksne i alderen 18 år og eldre, inkludert personer som tidligere er vaksinert med en pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Voksne som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine

I en komparativ "head-to-head"-studie med voksne i alderen 60–64 år, fikk deltakerne en enkeltdose av enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. I samme studie fikk en annen

gruppe voksne i alderen 50–59 år og en annen gruppe voksne i alderen 18–49 år en enkeltdose av Prevenar 13.

I tabell 7 sammenlignes OPA GMT én måned etter at personer i alderen 60–64 år fikk enten en enkeltdose av Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, og personer i alderen 50–59 år fikk en enkeltdose av Prevenar 13.

Tabell 7: OPA GMT hos voksne i alderen 60–64 år som fikk Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine (PPSV23), og hos voksne i alderen 50–59 år som fikk Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 i forhold	
	50–59 år	60–64 år	60–64 år	50–59 i forhold til		til PPSV23,	
	N=350–384	N=359–404	N=367–402	60–64 år		60–64 år	
Serotype	GMT	GMT	GMT	GM-	(95 % KI)	GM-	(95 % KI)
				forhold		forhold	
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

a Non-inferiority ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 0,5.
b Statistisk signifikant sterkere respons ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 1.
c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, ble statistisk signifikant sterkere respons definert som den nedre grense av den 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 2.

Hos voksne i alderen 60–64 år var OPA GMT for Prevenar 13 non-inferior i forhold til OPA GMT for 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine for de tolv serotypene som er felles for vaksinene. For 9 serotyper ble OPA-titre vist å være statistisk signifikant høyere hos dem som fikk Prevenar 13.

Hos voksne i alderen 50–59 år var OPA GMT for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferior i forhold til responsen på Prevenar 13 hos voksne i alderen 60–64 år. For 9 serotyper var immunresponsen relatert til alder, og voksne i alderen 50–59 år hadde statistisk signifikant høyere respons enn voksne i alderen 60–64 år.

Hos alle voksne ≥ 50 år som fikk en enkeltdose av Prevenar 13, var OPA-titre for serotype 6A signifikant høyere enn hos voksne ≥ 60 år som fikk en enkeltdose av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Ett år etter vaksinerings med Prevenar 13, hadde OPA-titrene sunket sammenlignet med én måned etter vaksinerings. OPA-titre for alle serotyper var imidlertid fortsatt høyere enn nivået ved baseline:

	OPA GMT-nivåer ved baseline	OPA GMT-nivåer ett år etter Prevenar 13
Voksne i alderen 50–59 år som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine	5 til 45	20 til 1234
Voksne i alderen 60–64 år som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine	5 til 37	19 til 733

I tabell 8 vises OPA GMT én måned etter en enkeltdose av Prevenar 13 hos 18–49-åringers sammenlignet med 60–64-åringers.

Tabell 8: OPA GMT hos voksne i alderen 18–49 år og 60–64 år som fikk Prevenar 13^{a,b}				
	18-49 år N=836-866	60-64 år N=359-404	18-49 år i forhold til 60-64 år	
Serotype	GMT ^b	GMT ^b	GM-forhold	(95 % KI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a Non-inferiority ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 0,5.
^b Statistisk signifikant sterkere respons ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 1.
^c Konfidensintervaller (KI) for forholdet er tilbaketransformasjoner av et konfidensintervall basert på Students t-fordeling for den gjennomsnittlige differansen av logaritmene av målingene.

Hos voksne i alderen 18–49 år var OPA GMT for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferior i forhold til responsen på Prevenar 13 hos voksne i alderen 60–64 år.

Ett år etter vaksinerings med Prevenar 13, hadde OPA-titrene sunket sammenlignet med én måned etter vaksinerings. OPA-titre for alle serotyper var imidlertid fortsatt høyere enn nivået ved baseline.

	OPA GMT-nivåer ved baseline	OPA GMT-nivåer ett år etter Prevenar 13
Voksne i alderen 18–49 år som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine	5 til 186	23 til 2948

Voksne som tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine

Immunresponsene på Prevenar 13 og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine ble sammenlignet i en "head to head"-studie med voksne ≥ 70 år som hadde fått en enkeltdose av pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år før studievaksinerings.

I tabell 9 sammenlignes OPA GMT én måned etter vaksinerings hos pneumokokk-polysakkaridvaksinerte voksne ≥ 70 år som hadde fått en enkeltdose av enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Tabell 9 - OPA GMT hos pneumokokk-polysakkaridvaksinerte voksne ≥ 70 år som hadde fått enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine (PPSV23)^{a,b,c}

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

^a Non-inferiority ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 0,5.

^b Statistisk signifikant sterkere respons ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 1.

^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, ble en statistisk signifikant sterkere respons definert som nedre grense av den 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 2.

Hos voksne vaksinert med pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år før den kliniske studien, var OPA GMT for Prevenar 13 non-inferior i forhold til responser på 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine med hensyn til de 12 serotypene de har felles. I denne studien ble det videre påvist statistisk signifikant høyere OPA GMT for 10 av de 12 felles serotypene. Immunresponsene på serotype 6A var statistisk signifikant sterkere etter vaksinering med Prevenar 13 enn med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Ett år etter vaksinering med Prevenar 13 av voksne i alderen 70 år og eldre som var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år før studiestart, hadde OPA-titrene sunket sammenlignet med én måned etter vaksinering. OPA-titre for alle serotyper var imidlertid fortsatt høyere enn nivået ved baseline:

	OPA GMT-nivåer ved baseline	OPA GMT-nivåer ett år etter Prevenar 13
Voksne ≥ 70 år vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år tidligere	9 til 122	18 til 381

Immunrespons hos spesielle populasjoner

Personer med tilstandene som er beskrevet nedenfor, har forhøyet risiko for pneumokokksykdom. Den kliniske relevansen av antistoffnivåene fremkalt av Prevenar 13 i disse spesielle populasjonene, er ikke kjent.

Sigdcellesykdom

En åpen studie i Frankrike, Italia, Storbritannia, USA, Libanon, Egypt og Saudi-Arabia med 2 doser Prevenar 13 gitt med 6 måneders mellomrom ble utført på 158 barn og unge ≥ 6 til <18 år med sigdcellesykdom som tidligere var vaksinert med én eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 6 måneder før deltakelse. Etter den første vaksinasjonen fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG GMC og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre dosen var immunresponsen sammenlignbar med responsen etter den første dosen. Ett år etter den andre dosen var antistoffnivåene,

målt både med IgG GMC og OPA GMT, høyere enn nivåene før den første dosen med Prevenar 13, bortsett fra IgG GMC for serotype 3 og 5 som var tilnærmet numerisk lik.

Ytterligere Prevenar (7-valent) immunogenisitetsdata: barn med sigdcellesykdom

Immunogenisiteten til Prevenar er undersøkt i en åpen multisenterstudie av 49 spedbarn med sigdcellesykdom. Barn ble vaksinert med Prevenar (3 doser med én måneds mellomrom fra 2 måneder), og 46 av disse barna fikk også en 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine ved 15–18 måneder. Etter primærimmunisering hadde 95,6 % av pasientene antistoffnivåer på minst 0,35 µg/ml mot alle de syv serotypene i Prevenar. En signifikant økning ble observert i antistoffkonsentrasjoner mot de syv serotypene etter polysakkaridvaksinasjonen, hvilket antyder at immunologisk hukommelse var godt etablert.

HIV-infeksjon

Barn og voksne som ikke tidligere var vaksinert med pneumokokkvaksine

HIV-infiserte barn og voksne med CD4 \geq 200 celler/ μ l (gjennomsnittlig 717,0 celler/ μ l), virusbelastning $<$ 50 000 kopier/ml (gjennomsnittlig 2090,0 kopier/ml), som var fri for aktiv AIDS-relatert sykdom og som ikke tidligere var vaksinert med pneumokokkvaksine, fikk 3 doser Prevenar 13. I samsvar med generelle anbefalinger ble en enkeltdose av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine deretter administrert. Vaksinene ble administrert med intervaller på 1 måned. Immunresponser ble vurdert hos 259–270 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter hver dose med vaksine. Etter første dose fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG GMC og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre og tredje dosen med Prevenar 13 var immunresponsen tilsvarende eller høyere enn etter den første dosen.

Voksne som tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine

HIV-infiserte voksne \geq 18 år med CD4 \geq 200 celler/ μ l (gjennomsnittlig 609,1 celler/ μ l) og virusbelastning $<$ 50 000 kopier/ml (gjennomsnittlig 330,6 kopier/ml), som var fri for aktiv AIDS-relatert sykdom og som tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine administrert minst 6 måneder før deltakelse. Personene fikk 3 doser Prevenar 13, ved oppstart, 6 måneder og 12 måneder etter den første dosen med Prevenar 13. Immunrespons ble vurdert hos 231–255 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter hver dose Prevenar 13.

Etter første dose fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG GMC og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre og tredje dosen med Prevenar 13, var immunresponsen sammenlignbar med eller høyere enn etter den første dosen. I studien hadde 162 personer fått én tidligere dose med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, 143 personer hadde fått 2 tidligere doser og 26 personer hadde fått mer enn 2 tidligere doser med 23-valent polysakkaridvaksine. Personer som fikk to eller flere tidligere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, viste en lignende respons sammenlignet med personer som fikk én enkelt tidligere dose.

Hematopoietisk stamcelletransplantat

Barn og voksne med allogent, hematopoietisk stamcelletransplantat (HSCT) ved \geq 2 års alder, med fullstendig hematologisk remisjon av underliggende sykdom eller med svært god delvis remisjon ved lymfom og myelom, fikk tre doser Prevenar 13 med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. Den første dosen ble administrert ved 3 til 6 måneder etter HSCT. En fjerde dose (boosterdose) med Prevenar 13 ble administrert 6 måneder etter den tredje dosen. I samsvar med generelle anbefalinger ble en enkeltdose av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine administrert 1 måned etter den fjerde dosen med Prevenar 13. Immunresponser målt ved hjelp av IgG GMC, ble vurdert hos 168–211 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter vaksinerings. Prevenar 13 fremkalte økte antistoffnivåer etter hver dose med Prevenar 13. Immunresponsene etter den fjerde dosen med Prevenar 13 var signifikant

økt for alle serotyper i forhold til etter den tredje dosen. Funksjonelle antistofftitre (OPA-titre) ble ikke målt i denne studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdosering og gjentatt dosering, lokal toleranse og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Ravsyre
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

For hjelpestoffer, se pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 ml injeksjonsvæske, suspensjon i hetteglass (type I glass) med en lateksfri grå klorobutylgummi propp og forseglet med flip-off aluminiumshette og polypropylen flip-off lokk.

Pakningsstørrelser på 1,5, 10, 25 og 50.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved lagring kan det dannes et hvitt bunnfall og en klar supernatant. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Vaksinen bør rystes godt for å oppnå en homogen, hvit suspensjon og bør kontrolleres visuelt for faste partikler og/eller endring i utseendet før administrasjon. Skal ikke brukes hvis innholdet ser annerledes ut.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. desember 2009
Dato for siste fornyelse: 18. september 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon, i flerdosebeholder
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (13-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) inneholder:

Pneumokokk-polysakkarid serotype 1 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 3 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 4 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 5 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 6A ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 6B ¹	4,4 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 7F ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 9V ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 14 ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 18C ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 19A ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 19F ¹	2,2 µg
Pneumokokk-polysakkarid serotype 23F ¹	2,2 µg

¹Konjugert til CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorbent på aluminiumfosfat.

1 dose (0,5 ml) inneholder cirka 32 µg CRM₁₉₇-bærerprotein og 0,125 mg aluminium.

Hjelpestoffer med kjent effekt

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt.6.1.

Dette er en flerdoseformulering. Se pkt. 6.5 for antall doser pr. beholder.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon, i flerdosebeholder (4 doser).
Vaksinen er en homogen, hvit suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom, pneumoni og akutt otitis media forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos spedbarn, barn og ungdom fra 6 uker til 17 år.

Aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom og pneumoni forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*, hos voksne ≥ 18 år og hos eldre.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for informasjon om beskyttelse mot spesifikke pneumokokkserotyper.

Bruk av Prevenar 13 bør baseres på offisielle anbefalinger der det er tatt hensyn til risikoen for invasiv sykdom og pneumoni hos de ulike aldersgrupper, underliggende komorbiditeter samt variasjonen av serotype-epidemiologi i ulike geografiske områder.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vaksinasjonsprogrammer for Prevenar 13 bør baseres på offisielle anbefalinger.

Dosering

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Det anbefales at spedbarn som får en første dose med Prevenar 13 fullfører vaksinasjonsprogrammet med Prevenar 13.

Spedbarn i alderen 6 uker – 6 måneder

Tredose primærserie

Anbefalt vaksinasjonsprogram består av fire doser, hver på 0,5 ml. Primærvaksinasjon for spedbarn består av tre doser, den første dosen gis normalt ved 2-månedersalder og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. Den første dosen kan gis allerede ved seks ukers alder. Den fjerde (booster) dosen anbefales mellom 11- og 15- måneders alder.

Todose primærserie

Alternativt kan en serie med tre doser, hver på 0,5 ml, gis når Prevenar 13 gis som en del av barnevaksinasjonsprogrammet for spedbarn. Den første dosen kan administreres fra 2-månedersalder, med den andre dosen 2 måneder senere. Den tredje (booster) dosen anbefales mellom 11- og 15 måneders alder (se pkt. 5.1).

Premature barn (< 37 ukers gestasjon)

Hos premature barn består den anbefalte immuniseringsserien av fire doser, hver på 0,5 ml. Den primære spedbarnsserien består av tre doser, der den første dosen gis ved 2 måneders alder og med minst 1 måneds intervall mellom dosene. Den første dosen kan gis så tidlig som ved seks ukers alder. Den fjerde dosen (boosterdose) anbefales mellom 11 og 15 måneders alder (se pkt. 4.4 og 5.1).

Uvaksinerte spedbarn og barn \geq 7 måneder

Spedbarn i alderen 7–11 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En tredje dose er anbefalt i det andre leveåret.

Barn i alderen 12–23 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et intervall på minst 2 måneder mellom dosene (se pkt. 5.1).

Barn og ungdom i alderen 2–17 år

Én enkeltdose på 0,5 ml.

Prevenar 13 vaksinasjonsprogram for spedbarn og barn som tidligere er vaksinert med Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotype 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F)

Prevenar 13 inneholder de samme 7 serotypene som er inkludert i Prevenar, med samme bærerprotein CRM₁₉₇.

Spedbarn og barn som har startet vaksinasjon med Prevenar kan skifte til Prevenar 13 når som helst i programmet.

Yngre barn (12-59 måneder) fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent)

Yngre barn som blir betraktet som fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent) bør få en dose med 0,5 ml Prevenar 13 for å frembringe immunresponser mot de 6 ekstra serotypene. Denne dosen med Prevenar 13 bør administreres minst 8 uker etter siste dose med Prevenar (7-valent) (se avsnitt 5.1).

Barn og ungdom 5-17 år

Barn 5 til 17 år kan få én enkeltdose med Prevenar 13 hvis de har blitt tidligere vaksinert med én eller flere doser med Prevenar. Denne dosen med Prevenar 13 bør administreres minst 8 uker etter siste dose med Prevenar (7-valent) (se pkt.5.1).

Voksne ≥ 18 år og eldre

Én enkeltdose.

Eventuelt behov for revaksinering med en påfølgende dose av Prevenar 13 er ikke fastslått.

Dersom bruk av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine anses som hensiktsmessig, bør Prevenar 13 gis først, uavhengig av eventuell tidligere pneumokokkvaksinering (se pkt. 4.5 og 5.1).

Spesielle populasjoner

Personer som har underliggende tilstander som predisponerer for invasiv pneumokokksykdom (som sigdcellesykdom eller HIV-infeksjon), inkludert personer som tidligere er vaksinert med én eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, kan få minst én dose Prevenar 13 (se pkt. 5.1).

Hos personer med hematopoietisk stamcelletransplantat (HSCT) består den anbefalte immuniseringsserien av fire doser av Prevenar 13, hver på 0,5 ml. Den primære serien består av tre doser, der den første dosen gis 3 til 6 måneder etter HSCT og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En fjerde dose (boosterdose) anbefales 6 måneder etter den tredje dosen (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Vaksinen skal gis ved intramuskulær injeksjon. Anbefalte områder er anterolateralt område på låret (muskelen vastus lateralis) hos spedbarn eller i deltoidmuskelen i overarmen hos barn og voksne.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet under pkt. 6.1 eller difteritoksoid.

I likhet med andre vaksiner skal administrasjon av Prevenar 13 utsettes hos pasienter som lider av akutt, alvorlig febersykdom. Mindre infeksjoner som forkjølelser skal imidlertid ikke gjøre det nødvendig å utsette vaksinasjonen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Prevenar 13 skal ikke administreres intravaskulært.

Som med alle injiserbare vaksiner, skal egnet medisinsk behandling og overvåkning alltid være tilgjengelig i tilfelle det oppstår en sjelden anafylaktisk reaksjon etter injeksjon av vaksinen.

Vaksinen bør ikke gis som en intramuskulær injeksjon til personer med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser som kontraindiserer intramuskulær injeksjon, men kan gis subkutant hvis den potensielle fordelen klart oppveier risikoen (se pkt. 5.1).

Prevenar 13 beskytter kun mot *Streptococcus pneumoniae*-serotypene i vaksinen, og ikke mot andre mikroorganismer som forårsaker invasiv sykdom, pneumoni eller otitis media. Som med hvilken som helst vaksine, beskytter ikke Prevenar 13 alle vaksinerte individer mot pneumokokksykdom. For den nyeste epidemiologiske informasjon i landet ditt, bør du konferere med den relevante nasjonale organisasjonen (Folkehelseinstituttet).

Personer med svekket immunrespons, uansett om det skyldes immunsupprimerende behandling, en genetisk defekt, infeksjon med humant immunsviktvirus (HIV) eller andre årsaker, kan ha redusert antistoffrespons på aktiv immunisering.

Data på sikkerhet og immunogenisitet er tilgjengelig for et begrenset antall personer med sigdcellesykdom, HIV-infeksjon, eller med hematopoietisk stamcelletransplantat (se pkt. 5.1). Data på sikkerhet og immunogenisitet for Prevenar 13 er ikke tilgjengelig for personer i andre spesifikke immunkompromitterte grupper (f.eks. med malignitet eller nefrotisk syndrom), og vaksineringsbør vurderes individuelt.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er essensielt natriumfritt.

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

I kliniske studier utviste Prevenar 13 immunrespons mot alle tretten serotypene som er inkludert i vaksinen. Immunresponsen til serotype 3 etter booster-dosen viste ingen økning utover nivåene som er sett etter vaksinasjonsserien for spedbarn. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for induksjon av serotype 3 immunologisk hukommelse, er ikke kjent (se pkt. 5.1).

Andelen av funksjonelle antistoff respondere (OPA titre $\geq 1:8$) mot serotype 1, 3 og 5 var høy. Geometrisk, gjennomsnittlig OPA titre var imidlertid lavere enn for hver av de andre vaksineserotypene. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for beskyttende effekt er ikke kjent (se pkt. 5.1).

Begrensede data har vist at Prevenar 7-valent (primær-vaksinasjon med tre doser) induserer en akseptabel immunrespons hos spedbarn med sigdcellesykdom med en sikkerhetsprofil lik den som er observert i ikke-høyriskogrupper (se pkt. 5.1).

Barn under 2 år bør få alderstilpasset Prevenar 13-vaksinasjonsserie (se pkt. 4.2). Bruk av pneumokokk-konjugatvaksiner erstatter ikke bruk av 23-valente pneumokokk-polysakkaridvaksiner hos barn ≥ 2 år med tilstander (f.eks. sigdcellesykdom, aspleni, HIV-infeksjon, kronisk sykdom eller som har redusert immunforsvar) som øker risikoen for invasiv sykdom på grunn av *Streptococcus pneumoniae*. Når anbefalt skal barn ≥ 24 måneder som allerede er primet med Prevenar 13 få 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. Intervallet mellom 13-valent konjugert pneumokokkvaksine (Prevenar 13) og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine skal være minst 8 uker. Det finnes ikke tilgjengelige data som indikerer hvorvidt administrasjon av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine til ikke-primede barn eller til barn primet med Prevenar 13 vil kunne medføre hyporespons ved fremtidige doser av Prevenar 13.

Den potensielle risikoen for apné og behovet for respiratorisk overvåking i 48–72 timer bør vurderes ved primær-vaksinasjon av svært premature spedbarn (født ≤ 28 . uke i svangerskapet), og spesielt for de med en tidligere historie av respiratorisk umodenhet. Siden fordelene med vaksinasjon er høy for denne gruppen spedbarn, bør vaksinasjon gjennomføres og ikke utsettes.

For serotyper som inngår i vaksinen forventes beskyttelse mot otitis media å være lavere enn mot invasiv sykdom. Otitis media kan forårsakes av mange andre organismer enn pneumokokkserotypene i vaksinen, og den totale beskyttelsen mot otitis media forventes derfor å være lav (se pkt. 5.1)

Når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), er hyppigheten av febrile reaksjoner lik den man ser når Prevenar (7-valent) administreres samtidig med Infanrix hexa

(se pkt. 4.8). Økende antall rapporter om kramper (med eller uten feber) og hypotonisk-hyporesponsiv episode (HHE) ble observert ved samtidig administrering av Prevenar 13 og Infanrix hexa (se pkt. 4.8).

Antipyretisk behandling bør initieres i henhold til lokale behandlingsrutiner for barn med krampesykdom eller med tidligere feberkramper og for alle barn som får Prevenar 13 samtidig med vaksiner som inneholder helcelle-kikhoste.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Prevenar 13 kan gis samtidig med følgende vaksineantigener, enten som monovalente eller kombinasjonsvaksiner: difteri, tetanus, acellulær eller helcelle-kikhoste, *Haemophilus influenzae* type b, inaktivert poliomyelitt, hepatitt B (se pkt. 4.4 for veiledning om Infanrix hexa), meningokokk serogruppe C, meslinger, kusma, røde hunder, vannkopper og rotavirus vaksine.

Prevenar 13 kan også gis samtidig med tetanustoksoid-konjugert meningokokkpolysakkaridvaksine mot serogruppene A, C, W og Y til barn mellom 12 og 23 måneders alder som er primet med Prevenar 13 (i henhold til lokale anbefalinger).

Data fra en klinisk studie etter markedsføring som evaluerte virkningen av profylaktisk bruk av febernedsettende legemidler (ibuprofen og paracetamol) på immunresponsen til Prevenar 13, antyder at administrering av paracetamol samtidig eller innenfor samme dag som vaksinasjonen kan redusere immunresponsen til Prevenar 13 etter barnevaksinasjonsserien. Respons på booster-dosen administrert ved 12 måneder var upåvirket. Den kliniske signifikansen av denne observasjonen er ikke kjent.

Barn og ungdom 6 til 17 år

Ingen data er for tiden tilgjengelig med hensyn til samtidig bruk med andre vaksiner.

Voksne 18 til 49 år

Ingen data er tilgjengelig med hensyn til samtidig bruk med andre vaksiner.

Voksne i alderen 50 år og eldre

Prevenar 13 kan administreres samtidig med sesongens trivalente, inaktiverede influensavaksine (TIV).

I to studier med voksne i alderen 50–59 og 65 år og eldre, ble det vist at Prevenar 13 kan gis samtidig med trivalent, inaktivert influensavaksine (TIV). Responsen på alle tre TIV-antigenene var sammenlignbar når TIV ble gitt alene eller samtidig med Prevenar 13.

Når Prevenar 13 ble gitt samtidig med TIV, var immunresponsen på Prevenar 13 lavere enn når Prevenar 13 ble gitt alene. Det var imidlertid ingen langtidsvirkning på nivåene av sirkulerende antistoffer.

I en tredje studie med voksne i alderen 50-93 år, ble det vist at Prevenar 13 kan gis samtidig med sesongens kvadrivalente, inaktiverede influensavaksine (QIV). Immunresponsen på alle fire QIV-stammene var ikke-inferior når Prevenar 13 ble gitt samtidig med QIV, sammenlignet med når QIV ble gitt alene.

Immunresponsen på Prevenar 13 var ikke-inferior når Prevenar 13 ble gitt samtidig med QIV, sammenlignet med når Prevenar 13 ble gitt alene. Som ved samtidig administrering av trivalente vaksiner var immunresponsen for noen pneumokokkserotyper lavere når begge vaksinene ble gitt samtidig.

Samtidig bruk av andre vaksiner er ikke undersøkt.

Forskjellige injiserbare vaksiner skal alltid gis på ulike injeksjonssteder.

Samtidig administrering av Prevenar 13 og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine er ikke studert. I kliniske studier der Prevenar 13 ble gitt ett år etter 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, var immunresponsen på alle serotyper lavere enn når Prevenar 13 ble gitt til personer som ikke tidligere var immunisert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av 13-valent pneumokokk-konjugatvaksine hos gravide kvinner. Derfor bør bruken av Prevenar 13 unngås under svangerskapet.

Amming

Det er ukjent om 13-valent pneumokokk-konjugatvaksine blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Prevenar 13 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av virkningene nevnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger", kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner midlertidig.

4.8 Bivirkninger

Analyse av hyppigheten av rapporter etter markedsføring antyder en potensiell økt risiko for kramper, med eller uten feber, og HHE når grupper som har rapportert bruk av Prevenar 13 med Infanrix hexa, blir sammenlignet med de som rapporterte bruk av kun Prevenar 13.

Bivirkninger for alle aldersgrupper rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring, er under dette punktet oppgitt etter organsystemklasse og avtakende hyppighet og alvorlighetsgrad. Hyppigheten er definert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Sikkerheten til vaksinen ble vurdert i kontrollerte kliniske studier der 14 267 doser ble gitt til 4429 friske spedbarn fra 6 ukers alder ved første vaksinasjon og 11–16 måneder ved booster-dosen. I alle studier av spedbarn ble Prevenar 13 administrert samtidig med vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet (se pkt. 4.5).

Sikkerhet hos 354 tidligere uvaksinerte barn (7 måneder til 5 år) ble også vurdert.

De oftest rapporterte bivirkningene hos barn fra 6 uker til 5 år var reaksjoner på injeksjonsstedet, feber, irritabilitet, redusert appetitt og økt og/eller redusert søvn.

I en klinisk studie hos spedbarn vaksinert ved 2-, 3- og 4-månedersalderen ble feber ≥ 38 °C rapportert med en høyere hyppighet blant spedbarn som fikk Prevenar (7-valent) samtidig med Infanrix hexa (28,3 % til 42,3 %) enn spedbarn som fikk Infanrix hexa alene (15,6 % til 23,1 %). Etter en boosterdose ved 12- til 15-månedersalderen, ble det rapportert om feber ≥ 38 °C hos 50 % av spedbarn som fikk Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa samtidig sammenlignet med 33,6 % av spedbarn som fikk Infanrix hexa alene. Disse reaksjonene var for det meste moderate (mindre eller lik 39 °C) og forbigående.

Det ble rapportert høyere forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet hos barn over 12 måneder sammenlignet med forekomster hos spedbarn under primærserien med Prevenar 13.

Bivirkninger fra kliniske studier

I kliniske studier var sikkerhetsprofilen til Prevenar 13 lik Prevenar. Følgende frekvenser er basert på bivirkninger med Prevenar 13 registrert i kliniske studier:

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: Overfølsomhetsreaksjon inkludert ansiktsødem, dyspné, bronkospasme

Nevrologiske sykdommer:

Mindre vanlige: Kramper (inkludert feberkramper)

Sjeldne: Hypotonisk-hyporesponsiv episode

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Redusert appetitt

Vanlige: Oppkast; diaré

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: Utslett

Mindre vanlige: Urtikaria eller urtikarialignende utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: Feber; irritabilitet; erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse eller smerter/ømheter; søvnighet; urolig søvn
Erytem på injeksjonsstedet eller hardhet/hevelse på 2,5–7,0 cm (etter booster dosen og hos eldre barn [i alderen 2 til 5 år])

Vanlige: Feber > 39 °C; nedsatt bevegelse på injeksjonsstedet (på grunn av smerte); erytem på injeksjonsstedet eller hardhet/hevelse på 2,5–7,0 cm (etter spedbarns serien)

Mindre vanlige: Erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse på $> 7,0$ cm; gråting

Bivirkninger fra erfaring etter markedsføring med Prevenar 13

Selv om følgende bivirkninger ikke ble observert hos spedbarn og barn i kliniske studier med Prevenar 13, betraktes de som bivirkninger av Prevenar 13 ettersom erfaringene ble rapportert etter markedsføring. Fordi bivirkningene kommer fra spontane rapporter kan ikke frekvensen anslås og er derfor ikke kjent.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Lymfadenopati (lokalisert i området ved injeksjonsstedet)

Forstyrrelser i immunsystemet:

Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon inkludert sjokk, angioødem

Hud- og underhudssykdommer:

Erythema multiforme

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Urtikaria på injeksjonsstedet; dermatitt på injeksjonsstedet; pruritus på injeksjonsstedet; rødme

Ytterligere informasjon for spesielle populasjoner:

Apné hos svært premature spedbarn (født ≤ 28. uke i svangerskapet) (se pkt. 4.4).

Barn og ungdom i alderen 6 til 17 år

Sikkerhet ble evaluert hos 592 barn (294 barn i alderen 5 til 10 år tidligere immunisert med minst én dose med Prevenar og 298 barn i alderen 10 til 17 år som ikke hadde fått pneumokokkvaksine).

De mest vanlige bivirkningene hos barn og ungdom 6 til 17 år var:

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: Hodepine

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Nedsatt appetitt

Vanlige: Oppkast; diaré

Hud- og underhudssykdommer:

Vanlige: Utslett; urtikaria eller urtikarialignende utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: Irritabilitet; erytem på injeksjonsstedet, hardhet/hevelse eller smerte/ømheter, søvnighet, dårlig søvnkvalitet; ømt på injeksjonsstedet (inkludert nedsatt bevegelighet)

Vanlige: Feber

Andre bivirkninger tidligere observert hos spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år kan også gjelde for denne aldersgruppen, men ble ikke sett i denne studien antakeligvis på grunn av et lite utvalg.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Barn og ungdom med sigdcellesykdom, HIV-infeksjon eller hematopoietisk stamcelletransplantat har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at hodepine, oppkast, diaré, feber, fatigue, artralgi og myalgi var svært vanlig.

Voksne > 18 år og eldre

Sikkerheten ble vurdert i 7 kliniske studier med 91 593 voksne i alderen 18 til 101 år. Prevenar 13 ble administrert til 48 806 voksne; 2 616 (5,4 %) i alderen 50 til 64 år og 45 291 (92,8 %) i alderen 65 år og eldre. Én av de 7 studiene inkluderte en gruppe voksne (n=899) i alderen 18 til 49 år som fikk Prevenar 13 og som ikke var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine tidligere. Blant de som fikk Prevenar 13, var 1 916 voksne tidligere vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 3 år før studievaksineringen, og 46 890 var ikke tidligere vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

En tendens til lavere hyppighet av bivirkninger ble forbundet med høyere alder; det ble rapportert færre bivirkninger hos voksne >65 år (uavhengig av tidligere pneumokokkvaksinestatus) enn hos unge voksne, og bivirkninger var generelt mest vanlig hos de yngste voksne, i alderen 18 til 29 år.

Totalt sett var hyppighetskategoriene omtrent lik for alle aldersgrupper, med unntak av oppkast som var svært vanlig ($\geq 1/10$) hos voksne i alderen 18 til 49 år og vanlig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) i alle andre aldersgrupper. Feber var svært vanlig hos voksne i alderen 18-29 år og vanlig i alle andre aldersgrupper. Sterk smerte/ømhøhet på injeksjonsstedet og sterkt nedsatt bevegøelighet i armen var svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 39 år og vanlig i alle andre aldersgrupper.

Bivirkninger fra kliniske studier

Informasjon om lokale reaksjoner og systemiske bivirkninger ble innsamlet daglig i 14 dager etter hver vaksinering i 6 kliniske studier og i 7 dager i den resterende studien. De følgende hyppigheter er basert på bivirkninger med Prevenar 13 hos voksne registrert i kliniske studier:

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Svært vanlige: Nedsatt appetitt

Nevrologiske sykdommer:

Svært vanlige: Hodepine

Gastrointestinale sykdommer:

Svært vanlige: Diaré; oppkast (hos voksne i alderen 18-49 år)

Vanlige: Oppkast (hos voksne i alderen 50 år og eldre)

Mindre vanlige: Kvalme

Forstyrrelser i immunsystemet:

Mindre vanlige: Overfølsomhetsreaksjoner, deriblant ansiktsødem, dyspné, bronkospasme

Hud- og underhudssykdommer:

Svært vanlige: Utslett

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Svært vanlige: Frysninger; fatigue; erytem på injeksjonsstedet; indurasjon/opphovning; på injeksjonsstedet; smerte/ømhøhet på injeksjonsstedet (sterk smerte/ømhøhet på injeksjonsstedet svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 39 år); nedsatt bevegøelighet av armen (sterkt nedsatt bevegøelighet av armen svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 39 år)

Vanlige: Feber (svært vanlig hos voksne i alderen 18 til 29 år)

Mindre vanlige: Lymfadenopati lokalisert til området rundt injeksjonsstedet

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Svært vanlige: Artralgi; myalgi

Totalt sett ble det ikke observert noen signifikant forskjellig hyppighet av bivirkninger når Prevenar 13 ble gitt til voksne som tidligere var vaksinert med pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

Voksne med HIV-infeksjon har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at feber og oppkast var svært vanlig og kvalme var vanlig.

Voksne med hematopoietisk stamcelletransplantat har lignende hyppighet av bivirkninger, bortsett fra at feber og oppkast var svært vanlig.

Det ble observert høyere forekomst av noen rapporterte systemiske reaksjoner når Prevenar 13 ble administrert samtidig med trivalent, inaktivert influensavaksine (TIV) enn når TIV ble gitt alene (hodepine, frysninger, utslett, nedsatt appetitt, artralgi og myalgi) eller Prevenar 13 ble gitt alene (hodepine, fatigue, frysninger, nedsatt appetitt og artralgi).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

4.9 Overdosering

Det foreligger rapporter om overdosering med Prevenar 13 hos spedbarn og barn definert som påfølgende doser administrert nærmere enn anbefalt til den forrige dosen. Generelt sett er bivirkninger rapportert med overdosering konsistente med de som ble rapportert med doser gitt i henhold til det anbefalte pediatrike programmet med Prevenar 13.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, pneumokokkvaksiner, ATC-kode: J07AL02

Prevenar 13 inneholder de 7 kapsulære pneumokokk-polysakkaridene som finnes i Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i tillegg til 6 andre polysakkarider (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) som alle er konjugert til CRM₁₉₇-bærerprotein.

Sykdomsbyrde

Spedbarn og barn i alderen 6 uker til 5 år

Basert på overvåkning av serotyper i Europa, utført før introduksjon av Prevenar, beregnes Prevenar 13 å dekke 73–100 % (avhengig av landet) av serotypene som fører til invasiv pneumokokksykdom (IPD) hos barn under 5 år. I denne aldersgruppen står serotypene 1, 3, 5, 6A, 7F

og 19A for 15,6 % til 59,7 % av invasive sykdommer, avhengig av land, tidsperiode for studien og bruken av Prevenar.

Akutt otitis media (AOM) er en vanlig barnesykdom med forskjellige etiologier. Bakterier kan være ansvarlig for 60–70 % av kliniske episoder med AOM. *S. pneumoniae* er en av de vanligste årsakene til bakteriell AOM på verdensbasis.

Prevenar 13 anslås å dekke over 90 % av serotypene som forårsaker antibiotikaresistent IPD.

Barn og ungdom 6 til 17 år

Insidensen av invasiv pneumokokksykdom er lav hos barn i alderen 6 til 17 år. Det er imidlertid en økt risiko for sykkelighet og dødelighet hos de med underliggende komorbiditeter.

Voksne ≥18 år og eldre

Pneumoni er den vanligste kliniske presentasjonen av pneumokokksykdom hos voksne.

Rapportert forekomst av samfunnservert pneumoni (community-acquired pneumonia; CAP) og invasiv pneumokokksykdom (IPD) i Europa varierer etter land, øker med alderen fra 50 år og er høyest hos personer ≥ 65 år. *S. pneumoniae* er den hyppigste årsaken til CAP, og er vurdert til å være ansvarlig for ca 30 % av alle CAP-tilfeller som krever sykehusinnleggelse hos voksne i industriland.

Bakteriemisk pneumoni (ca. 80 % av IPD hos voksne), bakteriemi uten fokus, samt meningitt er de vanligste manifestasjonene av IPD hos voksne. På bakgrunn av overvåkingsdata etter introduksjonen av Prevenar, men før introduksjonen av Prevenar 13 i barnevaksinasjonsprogrammet, kan pneumokokk-serotypene i Prevenar 13 være årsak til minst 50–76 % (avhengig av land) av IPD-tilfellene hos voksne.

Risikoen for CAP og IPD hos voksne øker også med kroniske underliggende medisinske tilstander, spesielt anatomisk eller funksjonell aspleni, diabetes mellitus, astma, kronisk kardiovaskulær-, lunge-, nyre- eller leversykdom. Den er høyest hos personer som er immunosupprimert, som personer med maligne hematologiske sykdommer eller HIV-infeksjon.

Immunogenisitet hos spedbarn, barn og ungdom i kliniske studier med Prevenar 13

Den beskyttende effekten til Prevenar 13 mot IPD er ikke undersøkt. Som anbefalt av Verdens helseorganisasjon (WHO) er vurderingen av potensiell effekt mot IPD hos spedbarn og små barn basert på en sammenligning av immunresponser mot de syv vanlige serotypene som både finnes i Prevenar 13 og Prevenar, der beskyttende effekt er påvist (for effekt av Prevenar (7-valent) hos spedbarn og barn, se under). Immunresponser mot de andre 6 serotypene ble også målt.

Studie av Prevenar 13 som inneholder konserveringsmidlet 2-fenoksyetanol (2-PE):

Sikkerhet og immunogenisitet for Prevenar 13 som inneholder konserveringsmidlet 2-PE (i flerdosebeholder) gitt til friske spedbarn ved 8, 12 og 16 ukers alder, ble sammenlignet med Prevenar 13 uten tilsatt konserveringsmiddel (250 spedbarn i hver gruppe).

Immunresponsen mot pneumokokker ble sammenlignet ved hjelp av ikke-inferioritetskriteriene, inkludert prosentandelen av forsøkspersoner som hadde serotypespesifikk IgG mot polysakkarider i serum i en konsentrasjon på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ og sammenligningen av IgG GMC én måned etter spedbarnsserien. I tillegg ble OPA GMT mellom forsøkspersoner som fikk Prevenar 13 med eller uten 2-PE sammenlignet.

Det ble vist ikke-inferioritet for den andelen av forsøkspersonene som oppnådde en IgG-konsentrasjon på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ for alle de 13 serotypene (den nedre grensen av 97,5 % konfidensintervall (KI) for forskjellen i prosentandel av respondenter ved $0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mellom gruppene var > -10 %). I tillegg oppfylte alle de 13 serotypene de forhåndsdefinerte ikke-inferioritetskriteriene for IgG GMC (den

nedre grensen av 97,5 % KI for forskjellen i GMC ratio [GMR] var større enn 0,5).

OPA GMT var dessuten tilsvarende i begge grupper, bortsett fra serotype 3 som var lavere, og serotype 18C, som var høyere i gruppen som fikk Prevenar 13 med 2-PE.

Studier av Prevenar 13 som ikke inneholder konserveringsmidlet 2-PE:

Immunrespons etter en tredosers primærserie for spedbarn

Kliniske studier er gjennomført i en rekke europeiske land og i USA ved hjelp av en rekke vaksinasjonsprogrammer, herunder to randomiserte ikke-inferioritetsstudier (Tyskland ved bruk av 2, 3, 4 måneders primærserier [006] og USA ved bruk av 2, 4, 6 måneders primærserier [004]) og en randomisert, kontrollert studie (USA ved bruk av 2, 4, 6 måneders primærserier [3005]). I disse to studiene ble pneumokokk immunresponsene sammenlignet ved hjelp av et sett med ikke-inferioritetskriterier inkludert prosentandelen pasienter med serotypespesifikk antipolysakkarid-IgG i serum $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ én måned etter primærserien og sammenligningen av IgG geometriske gjennomsnittskonsentrasjoner (ELISA GMC), i tillegg ble funksjonelle antistofftitre (OPA) mellom pasienter som får Prevenar 13 og Prevenar sammenlignet. For de seks andre serotypene ble disse verdiene sammenlignet med den laveste responsen blant alle de syv vanlige serotypene hos mottakere av Prevenar.

Ikke-inferioritet immunrespons-sammenligningene for studie 006 som er basert på andelen spedbarn som oppnådde anti-polysakkarid IgG-konsentrasjoner $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, er vist i Tabell 1. Resultatene fra studie 004 var liknende. Ikke-inferioritet for Prevenar 13 (den nedre grensen av 95 % KI for forskjellen i prosent av respondere ved $0,35 \mu\text{g/ml}$ mellom gruppene $>-10\%$) ble demonstrert for alle de 7 vanlige serotypene, unntatt serotype 6B i studie 006 og serotypene 6B og 9V i studie 004, som bommet med en liten margin. Alle de syv vanlige serotypene oppfylte de forhåndsdefinerte ikke-inferioritetskriteriene for IgG ELISA GMC. Prevenar 13 fremkalte sammenlignbare, men litt lavere antistoffverdier enn Prevenar for de syv vanlige serotypene. Den kliniske relevansen av disse forskjellene er ikke kjent.

Ikke-inferioritet ble oppfylt for de 6 andre serotypene basert på andelen av spedbarn som oppnådde antistoffkonsentrasjoner $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ og sammenligning av IgG ELISA GMC i studie 006 og ble oppfylt for 5 av 6 serotyper med unntak av serotype 3 i studie 004. For serotype 3 var andelen av Prevenar 13 mottakere med plasma IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, 98,2 % (studie 006) og 63,5 % (studie 004).

Tabell 1: Sammenligning av andel (%) personer som oppnår en pneumokokk antipolysakkarid IgG-antistoffkonsentrasjon på $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ etter dose 3 i spedbarnsserien – studie 006			
Serotyper	Prevenar 13 % (N=282–285)	7-valent Prevenar % (N=277–279)	Forskjell (95 % KI)
7-valent Prevenar serotyper			
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)
Ytterligere serotyper i Prevenar 13			
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)

* Serotypen i Prevenar med den laveste responsraten i prosent var 6B i studie 006 (87,1 %)

Prevenar 13 fremkalte funksjonelle antistoffer mot alle 13 vaksineserotypene i studiene 004 og 006. Det var ingen forskjell mellom gruppene i andelen pasienter med OPA-titre $\geq 1:8$ for de 7 vanlige serotypene. For hver av de syv vanlige serotypene, oppnådde henholdsvis $\geq 96\%$ og $\geq 90\%$ av dem som fikk Prevenar 13, OPA-titre $\geq 1:8$ én måned etter primærserien i studiene 006 og 004.

For hver av de 6 andre serotypene, fremkalte Prevenar 13 OPA-titre $\geq 1:8$ hos 91,4 % til 100 % av de vaksinerte én måned etter primærserien i studiene 004/006. De funksjonelle antistoff (OPA) geometriske, gjennomsnittlige titre for serotypene 1, 3 og 5 var lavere enn for hver av de andre serotypene. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for beskyttende effekt er ikke kjent.

Immunrespons etter en todosers primærserie til spedbarn

Immunogenisiteten etter to doser hos spedbarn er dokumentert i fire studier. Andelen spedbarn som oppnådde en pneumokokk anti-kapsulært polysakkarid IgG-konsentrasjon på $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ én måned etter den andre dosen, var fra 79,6 % til 98,5 % i 11 av de 13 vaksineserotypene. Andelen spedbarn som oppnådde denne antistoffkonsentrasjonsterskelen for serotype 6B (27,9 % til 57,3 %) og 23F (55,8 % til 68,1 %) var lavere i alle studier som anvendte et 2-, 4- måneders-regime, sammenlignet med 58,4 % for serotype 6B og 68,8 % for 23F i en studie som anvendte et 3, 5 måneders regime. Etter booster-dosen viste immunresponsen mot alle vaksineserotypene, inkludert 6B og 23F, at en todosers primærserie ga adekvat priming. I en britisk studie var den funksjonelle antistoffresponsen (OPA) sammenlignbar for alle serotyper inkludert 6B og 23F i Prevenar- og Prevenar 13-gruppene etter primærserien ved to og fire måneders alder og etter booster-dose ved 12 måneder. Andelen av respondere med OPA titre $\geq 1:8$ for mottakere av Prevenar 13 var minst 87 % etter serien for spedbarn og minst 93 % etter booster-dosen. Geometriske gjennomsnittlige OPA titre for serotypene 1, 3 og 5 var lavere enn titre for hver av de andre serotypene. Den kliniske relevansen for denne observasjonen er ikke kjent.

Boosterresponser etter todosers og tredosers primærserier til spedbarn

Antistoffkonsentrasjonene økte fra pre-booster nivået for alle 13 serotypene etter booster-dosen. Antistoffkonsentrasjonene etter booster var høyere for 12 serotyper enn de oppnådd etter primærserien for spedbarn. Disse observasjonene er forenlige med adekvat priming (induksjon av immunologisk hukommelse). Immunresponsen for serotype 3 etter booster-dosen var ikke høyere enn nivåene som ses etter vaksinasjonsserien for spedbarn. Den kliniske relevansen for denne observasjonen for induksjon av serotype 3 immunhukommelse er ikke kjent

Antistoffresponser mot booster-doser etter todosers eller tredosers primærserier for spedbarn var sammenlignbare for alle de 13 vaksineserotypene.

For barn i alderen 7 måneder til 5 år, fører alderstilpassede "catch-up"-vaksinasjonsprogrammer (som beskrevet i pkt. 4.2) til nivåer av antikapsulært polysakkarid IgG-antistoffresponser i hver av de 13 serotypene som minst kan sammenlignes med dem i en tredosers primærserie for spedbarn.

Varighet av antistoffnivå og immunologisk hukommelse ble evaluert i en studie hos friske barn som mottok én enkeltdose med Prevenar 13 minst 2 år etter at de tidligere hadde blitt immunisert med enten 4 doser med Prevenar, en tredose barnevaksinasjonsserie av Prevenar etterfulgt av Prevenar 13 ved 12- månedersalderen, eller 4 doser med Prevenar 13.

Enkeltdosen med Prevenar 13 hos barn rundt 3-4 år uavhengig av tidligere vaksinasjonshistorie med Prevenar eller Prevenar 13, induerte en robust antistoffrespons for både de 7 felles serotypene og de 6 ekstra serotypene i Prevenar 13.

Siden introduksjonen av 7-valent Prevenar i 2000, har ikke dataene fra overvåkingen av pneumokokk-sykdommer vist at immuniteten frembrakt med Prevenar i barndommen har avtatt med tiden.

Premature barn

Sikkerhet og immunogenisitet for Prevenar 13 gitt ved 2, 3, 4 og 12 måneder ble vurdert hos ca. 100 premature barn (gjennomsnittlig estimert gestasjonsalder [EGA], 31 uker; range, 26 til 36 uker) og sammenlignet med ca. 100 barn født ved termin (gjennomsnittlig EGA, 39 uker, range, 37 til 42 uker).

Immunresponsen hos premature barn og barn født ved termin ble sammenlignet ved å se på andelen barn som nådde en pneumokokk-polysakkarid IgG-bindende antistoffkonsentrasjon på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned etter spedbarnsserien ble gitt. Metoden benyttet for å sammenligne immunogenisitet av Prevenar 13 med Prevenar var basert på WHO's retningslinjer.

Mer enn 85 % nådde en pneumokokk-polysakkarid IgG-bindende antistoffkonsentrasjon på $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 1 måned etter spedbarnsserien, bortsett fra for serotyper 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) og 6B (72,7 %) i den premature gruppen. For disse tre serotypene var andelen respondere blant premature barn signifikant lavere enn blant fullbårne barn. Ca. én måned etter småbarnsdosen, var andelen deltakere i hver gruppe som nådde denne samme antistoff-konsentrasjonsterskelen på >97 %, unntatt for serotype 3 (71 % hos premature barn og 79 % hos fullbårne barn). Det er ikke kjent om immunologisk hukommelse for alle serotypene induseres hos premature barn. Serotypespesifikk IgG GMC var generelt lavere for premature barn enn for fullbårne barn.

Etter spedbarnsserien, var OPA GMT lik hos premature barn sammenlignet med fullbårne barn, unntatt for serotype 5 som var lavere hos premature barn. OPA GMT etter småbarnsdosen i forhold til etter spedbarnsserien var lik eller lavere for 4 serotyper (4, 14, 18C og 19F), og var statistisk signifikant høyere for 6 av 13 serotyper (1, 3, 5, 7F, 9V og 19A) hos premature barn sammenlignet med 10 av 13 serotyper (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A og 23F) hos fullbårne barn.

Barn (12-59 måneder) fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent)

Etter administrering av én enkeltdose med Prevenar 13 hos barn (12-59 måneder) som er ansett som fullstendig immunisert med Prevenar (7-valent) (enten 2 eller 3 primærseridoser pluss booster), var andelen som oppnådde serumnivå av IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ og OPA titres $\geq 1:8$ minst 90 %. Imidlertid, viste 3 (serotyper 1,5 og 6A) av de 6 ekstra serotypene lavere IgG GMC og OPA GMT når de ble sammenlignet med barn som hadde mottatt minst én tidligere vaksinasjon med Prevenar 13. Den kliniske relevansen av lavere GMCer og GMTer er for øyeblikket ikke kjent.

Uvaksinerte barn (12-23 måneder)

Studier av uvaksinerte barn (12-23 måneder) som ble gitt Prevenar (7-valent) demonstrerte at 2 doser var nødvendig for å oppnå serum IgG konsentrasjoner for 6B og 23F lik de induert med tredose barnevaksinasjonsserien.

Barn og ungdom 5 til 17 år

I en åpen studie hos 592 friske barn og ungdom inkludert de med astma (17,4 %) som kan være predisponert for pneumokokkinfeksjon, fremkalte Prevenar 13 immunrespons mot alle 13 serotypene. En enkeltdose med Prevenar 13 ble gitt til barn i 5- til 10-årsalderen tidligere vaksinert med minst 1 dose med Prevenar, og barn og ungdom i 10- til 17-årsalderen som aldri hadde fått pneumokokkvaksine.

Hos både barn i 5- til 10-årsalderen og barn og ungdom i 10- til 17-årsalderen, var immunresponsen til Prevenar 13 non-inferior til Prevenar for de 7 vanlige serotypene og til Prevenar 13 for de 6 ekstra serotypene sammenlignet med immunresponsen etter den fjerde dosen hos barn vaksinert ved 2-, 4-, 6- og 12-15-månedersalderen målt ved hjelp av serum IgG.

Hos barn og ungdom i alderen 10 til 17 år var OPA GMT 1 måned etter vaksineringsen non-inferior til OPA GMT hos barn i 5- til 10-årsaldergruppen for 12 av de 13 serotypene (unntatt serotype 3).

Immunrespons etter subkutan administrasjon

Subkutan administrasjon av Prevenar 13 ble evaluert i en ikke-komparativ studie med 185 friske japanske nyfødte og barn som fikk 4 doser ved 2-, 4-, 6- og 12-15-månedersalderen. Studien viste at sikkerhet og immunogenisitet generelt var sammenlignbare med observasjonene gjort i studier med intramuskulær administrasjon.

Effekt av Prevenar 13

Invasiv pneumokokksykdom

Data publisert av Public Health England viste at det var en reduksjon i sykdom forårsaket av de 7 vaksineserotypene i England og Wales på 98 % (95 % KI 95; 99) fire år etter introduksjonen av Prevenar som en todosers primær barnevaksinasjonsserie med boosterdose i det andre leveåret, og med et vaksineopptak på 94 %. Videre, fire år etter bytte til Prevenar 13, var det en ytterligere reduksjon av IPD-insidensen forårsaket av de 7 serotypene i Prevenar varierende fra 76 % hos barn under 2 år til 91 % hos barn 5–14 år. De serotypespesifikke reduksjonene for hver av de 5 ytterligere serotypene i Prevenar 13 (det ble ikke observert noen tilfeller av serotype 5 IPD) er vist etter aldersgruppe i tabell 2 og varierte fra 68 % (serotype 3) til 100 % (serotype 6A) for barn under 5 år. Signifikante insidensreduksjoner ble også observert i eldre aldersgrupper som ikke hadde blitt vaksinert med Prevenar 13 (indirekte effekt).

Tabell 2: Serotypespesifikt antall tilfeller og insidensreduksjoner av IPD i 2013/14 sammenlignet med 2008/09–2009/10 (2008/10) etter alder i England og Wales									
	<5 år			5 til 64 år			≥65 år		
	2008–10 [§]	2013/14 [§]	% insidensreduksjon (95 % KI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	% insidensreduksjon (95 % KI*)	2008–10 [§]	2013/14 [§]	% insidensreduksjon (95 % KI*)
Ytterligere serotyper som dekkes av Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91 % (98 %; 68 %)**	458 (382)	77 (71)	83 % (88 %; 74 %)**	102 (89)	13 (13)	87 % (94 %; 72 %)**
3	26 (24)	8 (8)	68 % (89 %; 6 %)	178 (148)	73 (68)	59 % (72 %; 38 %)**	256 (224)	143 (146)	44 % (57 %; 27 %)**
6A	10 (9)	0 (0)	100 % (100 %; 62 %)**	53 (44)	5 (5)	90 % (97 %; 56 %)**	94 (82)	5 (5)	95 % (99 %; 81 %)**
7F	90 (82)	8 (8)	91 % (97 %; 74 %)**	430 (361)	160 (148)	63 % (71 %; 50 %)**	173 (152)	75 (77)	56 % (70 %; 37 %)**
19A	85 (77)	7 (7)	91 % (97 %; 75 %)**	225 (191)	104 (97)	54 % (65 %; 32 %)**	279 (246)	97 (99)	65 % (75 %; 53 %)**

[§] Korrigert for andel prøver som var serotypet, manglet alder, nevner sammenlignet med 2009/10 og for trenden i total invasive pneumokokksykdom opptil 2009/10 (det ble ikke brukt noen trendkorrigering)

etter det).

* 95 % KI høynet av et Poisson-intervall basert på overdispersjon av 2·1 sett fra modellering av data for bare IPD i 2000–06 før Prevenar.

** $p < 0,005$ for å dekke 6A der $p = 0,002$

Otitis media (OM)

I en publisert studie utført i Israel, hvor det ble gitt 2-dosers primærserie pluss boosterdose i det andre leveåret, ble virkningen av Prevenar 13 på OM dokumentert i et populasjonsbasert aktivt overvåkningssystem med tympanocentesedyrking av mellomørevæske hos israelske barn under 2 år med OM.

Etter introduksjonen av Prevenar og deretter Prevenar 13 var det en nedgang i insidensen fra 2,1 til 0,1 tilfeller per 1000 barn (95 %) for Prevenar-serotyper pluss serotype 6A og en nedgang i insidensen fra 0,9 til 0,1 tilfeller per 1000 barn (89 %) for de andre serotypene 1, 3, 5, 7F og 19A i Prevenar 13. Den årlige insidensen av alle tilfeller med OM forårsaket av pneumokokker gikk ned fra 9,6 til 2,1 tilfeller per 1000 barn (78 %) fra juli 2004 (før introduksjonen av Prevenar) til juni 2013 (etter introduksjonen av Prevenar 13).

Pneumoni

I en multisenter observasjonsstudie i Frankrike som sammenlignet periodene før og etter bytte fra Prevenar til Prevenar 13, var det 16 % reduksjon (fra 2060 til 1725 tilfeller) i alle tilfeller av samfunnservvert pneumoni (CAP) hos barn fra 1 måned til 15 år i akuttmottak. Reduksjonen var 53 % (fra 167 til 79 tilfeller) ($p < 0,001$) for CAP-tilfeller med pleural effusjon og 63 % (fra 64 til 24 tilfeller) ($p < 0,001$) for mikrobiologisk bekreftede pneumokokk-CAP-tilfeller. I det andre året etter introduksjon av Prevenar 13 var det totale antallet CAP-tilfeller forårsaket av de 6 andre vaksineserotypene i Prevenar 13, redusert fra 27 til 7 isolater (74 %).

Reduksjonen i alle tilfeller av pneumoni var tydeligst i de yngre vaksinerte aldersgruppene med en reduksjon på henholdsvis 31,8 % (fra 757 til 516 tilfeller) og 16,6 % (fra 833 til 695 tilfeller) i aldersgruppene <2 år og 2 til 5 år. Insidensen hos eldre, hovedsakelig ikke-vaksinerte barn (>5 år) endret seg ikke under studiens varighet.

I et aktivt overvåkningssystem som dokumenterer virkningen av Prevenar og deretter Prevenar 13 på CAP hos barn under 5 år sør i Israel som får en todosers primærserie med en boosterdose i det andre leveåret, var det i perioden 2004–2013 en reduksjon på 68 % (95 % KI 73; 61) i poliklinikkbesøk og 32 % (95 % KI 39; 22) i sykehusinnleggelse for alveolar CAP etter introduksjonen av Prevenar 13 sammenlignet med perioden før Prevenar ble introdusert.

Effekt på nasofaryngeal bæring

I en fransk overvåkingsstudie på barn med akutt otitis media, ble endringer i nasofaryngeal (NP) bæring av pneumokokk serotyper evaluert etter introduksjonen av Prevenar (7-valent) og senere Prevenar 13. Prevenar 13 reduserte signifikant nasofaryngeal bæring (NP) av de 6 ekstra serotypene (og serotype 6C) kombinert og individuelle serotyper 6C, 7F, 19A når sammenlignet med Prevenar. En reduksjon i bæring ble også sett med serotype 3 (2,5 % vs 1,1 %, $p = 0,1$). Det ble ikke observert bæring av serotypene 1 og 5.

Effekten av pneumokokk-konjugatvaksinasjon på nasofaryngeal bæring ble undersøkt i en randomisert dobbelblindet studie i Israel, hvor barn enten fikk Prevenar 13 eller Prevenar (7-valent) ved 2-, 4-, 6- og 12-månedersalderen. Prevenar 13 reduserte signifikant nylig identifisert NP-ervertelse av de 6 ekstra serotypene (og serotype 6C) kombinert, og individuelle serotyper 1, 6A, 7F, 19A når sammenlignet med Prevenar. Det ble ikke sett noe reduksjon av serotype 3 og for serotype 5 forekom koloniseringen for sjeldent til at man kunne måle innvirkning. For 6 av de resterende 7 vanlige serotypene, ble lignende frekvens av NP-ervertelse observert i begge vaksinegruppene. For serotype

19F ble en signifikant reduksjon observert.

Det ble i denne studien dokumentert reduksjon av *S. pneumoniae* serotype 19A, 19F og 6A som var ufølsomme for en rekke antibiotika. Reduksjonen varierte mellom 34 % og 62 %, avhengig av serotype og antibiotikum.

Beskyttende effekt av Prevenar (7-valent vaksine) hos spedbarn og barn

Effekten til 7-valent Prevenar ble vurdert i to store studier –Northern California Kaiser Permanente (NCKP) studien og Finnish Otitis Media (FinOM) studien. Begge studiene var randomiserte, dobbeltblindede, aktiv-kontrollerte studier der spedbarn ble randomisert til å motta enten Prevenar eller kontrollvaksinen (NCKP, meningokokkserogruppe C CRM-konjugat [MnCC]-vaksine; FinOM, hepatitt B-vaksine) i en firedosers serie ved 2, 4, 6 og 12–15 måneders alder. Effekteresultatene fra disse studiene (for invasiv pneumokokksykdom, pneumoni og akutt otitis media) vises nedenfor (tabell 3).

Tabell 3: Oppsummert effekt av 7-valent Prevenar¹			
Test	N	VE²	95 % KI
NCKP: Vaksine-serotype IPD ³	30 258	97 %	85, 100
NCKP: Klinisk pneumoni med unormal bryststrøtgen	23 746	35 %	4, 56
NCKP: Akutt Otitis Media (AOM) ⁴	23 746		
Totale episoder		7 %	4, 10
Residiverende AOM (3 episoder på 6 måneder, eller 4 episoder på 1 år)		9 %	3, 15
Residiverende AOM (5 episoder på 6 måneder, eller 4 episoder på 1 år)		23 %	7, 36
Tympanostomi tubeplassing		20 %	2, 35
FinOM: AOM	1 662		
Totale episoder		6 %	-4, 16
Alle pneumokokk AOM		34 %	21, 45
Vaksine-serotype AOM		57 %	44, 67
¹ Pr. protokoll			
² Vaksine effekt			
³ Oktober 1995 til 20 april 1999			
⁴ Oktober 1995 til 30 april 1998			

Effekt av Prevenar (7-valent)

Effekten (både direkte og indirekte effekt) til 7-valent Prevenar mot pneumokokksykdom er vurdert i både tredosers og todosers primære vaksinasjonsprogrammer for spedbarn, alle med booster doser (tabell 4). Forekomsten av IPD har blitt konsistent og betraktelig redusert som følge av den utbredte bruken av Prevenar.

Ved bruk av screeningsmetoden var serotype-spesifikke beregninger av effekt for 2 doser under 1 års alder i Storbritannia 66 % (-29, 91 %) og 100 % (25, 100 %) for henholdsvis serotype 6B og 23F.

Tabell 4. Oppsummert effekt av 7-valent Prevenar for invasiv pneumokokksykdom			
Land (introduksjonsår)	Anbefalt program	Sykdomsreduksjon, %	95 % KI
UK (England & Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 måneder	<u>Vaksineserotyper:</u> To doser under 1 år: 85 %	49, 95 %
USA (2000)	2, 4, 6, +12 - 15 måneder	Vaksineserotyper: 98 % Alle serotyper: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Barn < 5 ²			
Personer ≥ 65 ³		Vaksineserotyper: 76 % Alle serotyper: 38 %	NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 måneder	Alle serotyper: 73 % <u>Vaksineserotyper:</u> 2-dose serien for spedbarn: 99 % Fullført program: 100 %	NA 92, 100 % 82, 100 %

¹Barn < 2 års alder. Beregnet vaksineeffekt fra og med juni 2008 (Broome-metoden).
²2005 data.
³2004 data.
⁴Barn < 5 års alder. Januar 2005 til desember 2007. Fullstendig effekt for rutinemessig 2+1-program er ikke tilgjengelig enda.

Akutt otitis media

Effekt av Prevenar i et 3+1-program er også observert mot akutt otitis media og pneumoni siden det ble introdusert i et nasjonalt immuniseringsprogram. I en retrospektiv vurdering av en stor amerikansk forsikringsdatabase, ble antall AOM-konsultasjoner redusert med 42,7 % (95 % KI, 42,4-43,1 %) og antall AOM-resepter med 41,9 % hos barn under 2 år, sammenlignet med baseline før markedsføringstillatelse (2004 kontra 1997-99). I en lignende analyse ble sykehusinnleggelse og polikliniske konsultasjoner for pneumoni uansett årsak redusert med henholdsvis 52,4 % og 41,1 %. For de hendelsene som ble spesifikt identifisert som pneumokokkpneumoni, var de observerte reduksjonene i sykehusinnleggelse og polikliniske konsultasjoner henholdsvis 57,6 % og 46,9 % hos barn under 2 år, sammenlignet med baseline før markedsføringstillatelse (2004 kontra 1997-99). Selv om direkte årsak og effekt ikke kan utledes fra observasjonsanalyser av denne typen, antyder disse funnene at Prevenar spiller en viktig rolle i å redusere byrden av mukosal sykdom (AOM og pneumoni) i målpopulasjonen.

Effektstudie med voksne i alderen 65 år og eldre

Effekt mot vaksintype (VT) pneumokokk-CAP og -IPD ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert storskalastudie (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA) i Nederland. 84 496 personer i alderen 65 år og eldre ble vaksinert én gang med enten Prevenar 13 eller placebo, med en 1:1-randomisering.

CAPiTA-studien omfattet frivillige ≥ 65 år med demografiske og helsemessige karakteristika som kan skille seg fra dem som søker vaksinasjon.

En første episode med brystrøntgenbekreftet pneumoni med sykehusinnleggelse ble identifisert hos omtrent 2 % av denne populasjonen (n = 1 814 personer), hvorav 329 tilfeller var bekreftet pneumokokk-CAP, og 182 tilfeller var vaksintype pneumokokk-CAP i per protokoll- og mITT-populasjonen (modified intent to treat).

Effekt ble vist for de primære og sekundære endepunktene i per protokoll-populasjonen (tabell 5).

Tabell 5: Vaksineeffekt (VE) for de primære og sekundære endepunktene i CAPiTA-studien (per protokoll-populasjon)					
Effektendepunkt	Tilfeller			VE (%) (95,2 % KI)	p-verdi
	Totalt	Prevenar 13-gruppe	Placebo-gruppe		
<i>Primært endepunkt</i>					
Første episode av bekreftet VT pneumokokk-CAP	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Sekundære endepunkter</i>					
Første episode av bekreftet NB/NI¹ vaksintype pneumokokk-CAP	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
Første episode av VT-IPD²	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005

¹ NB/NI – ikke-bakteriell eller ikke-invasiv
² VT-IPD – vaksintype invasiv pneumokokksykdom

Den beskyttende effekten mot første episode med vaksintype pneumokokk-CAP, ikke-bakteriell eller ikke-invasiv vaksintype pneumokokk-CAP og vaksintype IPD varte gjennom hele den fireårige studien.

Studien var ikke utformet for å påvise effekt i undergrupper, og antall forsøkspersoner ≥ 85 år var ikke tilstrekkelig til å påvise effekt i denne aldersgruppen.

En *post-hoc*-analyse ble brukt for å estimere følgende folkehelseutfall mot klinisk CAP (som definert i CAPiTA-studien og basert på kliniske funn uavhengig av radiologisk infiltrat eller etiologisk bekræftelse): vaksineeffekt (VE), reduksjon i insidensrate (IRR) og antall personer som må vaksineres (NNV, number needed to vaccinate) (tabell 6).

Reduksjon i insidensrate, også referert til som insidens av sykdom som kan forebygges med vaksine, er antallet tilfeller av sykdom som kan forebygges med vaksine per 100 000 observerte personår.

I tabell 6 er NNV et mål på antall mennesker som må vaksineres for å forhindre ett klinisk CAP-tilfelle.

Tabell 6: Vaksineeffekt (VE) mot klinisk CAP*							
	Episoder		Vaksineeffekt ¹ i % (95 % KI) (1-sidig p-verdi)	Insidens per 100 000 observerte personår		Reduksjon i insidens- rate ² (95 % KI)	Antall personer som må vaksineres ³
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analyse av alle episoder	1375	1495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Analyse av første episode	1126	1214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

* Pasienter med minst to av følgende: Hoste, purulent sputum, kroppstemperatur > 38 °C eller $< 36,1$ °C, pneumoni (auskultatoriske funn), leukocytose, C-reaktivt protein-verdi > 3 ganger den øvre normalgrensen, hypoksemi med partielt oksygentrykk < 60 mmHg ved innånding av romtemperert luft.
¹ En Poisson-regresjonsmodell med tilfeldige effekter ble brukt til å beregne VE.
² Per 100 000 observerte personår. IRR beregnes som insidensen i placebogruppen minus insidensen i vaksinegruppen, og var matematisk ekvivalent med $VE \times$ insidensen i placebogruppen.
³ Basert på en beskyttelsesvarighet på 5 år. NNV er ikke en frekvens, men angir i stedet antall sykdomstilfeller forhindret for et gitt antall vaksinerte personer. NNV inkluderer også studielengden eller beskyttelsesvarigheten og beregnes som 1 delt på produktet av IRR og beskyttelsesvarigheten (eller studielengden) ($=1/(IRR \times \text{varighet})$).

Immunogenisitsstudier med voksne ≥ 18 år og de eldre

Hos voksne er terskelen for serotype-spesifikk, pneumokokk-polysakkarid IgG-bindende antistoffkonsentrasjon som gir beskyttelse, ikke definert. I alle pivotale kliniske studier ble det brukt en serotypespesifikk opsonofagocytose-analyse (OPA) som et surrogat for vurdering av mulig effekt mot invasiv pneumokokksykdom og pneumoni. OPA geometrisk gjennomsnittstiter (GMT) målt 1 måned etter hver vaksinerings, ble beregnet. OPA-titre er uttrykt som den resiproke verdi av den høyeste serumfortynningen som reduserer overlevelsen av pneumokokker med minst 50 %.

Pivotale studier av Prevenar 13 ble designet for å vise at funksjonell OPA antistoffrespons på de 13 serotypene er non-inferior, og for noen serotyper superior, i forhold til de 12 serotypene som er felles med den godkjente 23-valente pneumokokk-polysakkaridvaksinen [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] 1 måned etter vaksinerings. Responsen på serotype 6A, som er unik for Prevenar 13, ble fastsatt ved påvisning av en 4 ganger høyere spesifikk OPA-titer enn før vaksinerings.

Det ble gjennomført fem kliniske studier i Europa og USA hvor immunogenisiteten for Prevenar 13 ble evaluert for forskjellige aldersgrupper mellom 18 og 95 år. Fra kliniske studier av Prevenar 13 foreligger det i dag immunogenisitsdata for voksne i alderen 18 år og eldre, inkludert voksne i alderen 65 og eldre, som tidligere er vaksinert med én eller flere doser av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, 5 år før studieinkludering. I hver studie deltok friske voksne og immunkompetente voksne med stabile underliggende tilstander som man vet predisponerer for pneumokokkinfeksjon (dvs. kronisk kardiovaskulær sykdom, kronisk lungesykdom inkludert astma, nyresykdom og diabetes mellitus, kronisk leversykdom inkludert alkoholisk leversykdom), og voksne med risikofaktorer som røyking og alkoholmisbruk.

Immunogenisitet og sikkerhet av Prevenar 13 er vist hos voksne i alderen 18 år og eldre, inkludert personer som tidligere er vaksinert med en pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Voksne som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine

I en komparativ "head-to-head"-studie med voksne i alderen 60–64 år, fikk deltakerne en enkeltdose av enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine. I samme studie fikk en annen gruppe voksne i alderen 50–59 år og en annen gruppe voksne i alderen 18–49 år en enkeltdose av Prevenar 13.

I tabell 7 sammenlignes OPA GMT én måned etter at personer i alderen 60–64 år fikk enten en enkeltdose av Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, og personer i alderen 50–59 år fikk en enkeltdose av Prevenar 13.

Tabell 7: OPA GMT hos voksne i alderen 60–64 år som fikk Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine (PPSV23), og hos voksne i alderen 50–59 år som fikk Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 i forhold	
	50–59 år	60–64 år	60–64 år	50–59 i forhold til		til PPSV23,	
	N=350–384	N=359–404	N=367–402	60–64 år		60–64 år	
Serotype	GMT	GMT	GMT	GM-	(95 % KI)	GM-	(95 % KI)
				forhold		forhold	
1	200	146	104	1,4	(1,08, 1,73)	1,4	(1,10, 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81, 1,19)	1,1	(0,90, 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07, 1,77)	1,6	(1,19, 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01, 1,80)	1,2	(0,93, 1,62)
6A [†]	4328	2593	213	1,7	(1,30, 2,15)	12,1	(8,63, 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24, 2,12)	2,5	(1,82, 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03, 1,79)	2,8	(1,98, 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11, 1,98)	2,9	(2,00, 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16, 2,12)	0,9	(0,64, 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86, 1,47)	1,9	(1,39, 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16, 1,69)	1,9	(1,56, 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87, 1,54)	1,0	(0,72, 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94, 1,84)	5,2	(3,67, 7,33)

a Non-inferiority ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 0,5.
b Statistisk signifikant sterkere respons ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 1.
c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, ble statistisk signifikant sterkere respons definert som den nedre grense av den 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 2.

Hos voksne i alderen 60-64 år var OPA GMT for Prevenar 13 non-inferior i forhold til OPA GMT for 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine for de tolv serotypene som er felles for vaksinene. For 9 serotyper ble OPA-titre vist å være statistisk signifikant høyere hos dem som fikk Prevenar 13.

Hos voksne i alderen 50-59 år var OPA GMT for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferior i forhold til responsen på Prevenar 13 hos voksne i alderen 60-64 år. For 9 serotyper var immunresponsen relatert til alder, og voksne i alderen 50-59 år hadde statistisk signifikant høyere respons enn voksne i alderen 60-64 år.

Hos alle voksne ≥ 50 år som fikk en enkeltdose av Prevenar 13, var OPA-titre for serotype 6A signifikant høyere enn hos voksne ≥ 60 år som fikk en enkeltdose av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Ett år etter vaksinerings med Prevenar 13, hadde OPA-titrene sunket sammenlignet med én måned etter vaksinerings. OPA-titre for alle serotyper var imidlertid fortsatt høyere enn nivået ved baseline:

	OPA GMT-nivåer ved baseline	OPA GMT-nivåer ett år etter Prevenar 13
Voksne i alderen 50–59 år som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine	5 til 45	20 til 1234
Voksne i alderen 60–64 år som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine	5 til 37	19 til 733

I tabell 8 vises OPA GMT én måned etter en enkeltdose av Prevenar 13 hos 18–49-åringer sammenlignet med 60–64-åringer.

Tabell 8: OPA GMT hos voksne i alderen 18–49 år og 60–64 år som fikk Prevenar 13 ^{a,b}				
	18-49 år N=836-866	60-64 år N=359-404	18-49 år i forhold til 60-64 år	
Serotype	GMT ^b	GMT ^b	GM-forhold	(95 % KI ^c)
1	353	146	2,4	(2,03, 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84, 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92, 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55, 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84, 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13, 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41, 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34, 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01, 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91, 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02, 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44, 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31, 5,31)

^a Non-inferiority ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 0,5.
^b Statistisk signifikant sterkere respons ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 1.
^c Konfidensintervaller (KI) for forholdet er tilbaketransformasjoner av et konfidensintervall basert på Students t-fordeling for den gjennomsnittlige differansen av logaritmene av målingene.

Hos voksne i alderen 18–49 år var OPA GMT for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferior i forhold til responsen på Prevenar 13 hos voksne i alderen 60–64 år.

Ett år etter vaksinerings med Prevenar 13, hadde OPA-titrene sunket sammenlignet med én måned etter vaksinerings. OPA-titre for alle serotyper var imidlertid fortsatt høyere enn nivået ved baseline.

	OPA GMT-nivåer ved baseline	OPA GMT-nivåer ett år etter Prevenar 13
Voksne i alderen 18–49 år som ikke tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine	5 til 186	23 til 2948

Voksne som tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine

Immunresponsene på Prevenar 13 og 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine ble sammenlignet i en "head to head"-studie med voksne ≥ 70 år som hadde fått en enkeltdose av pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år før studievaksinerings.

I tabell 9 sammenlignes OPA GMT én måned etter vaksinerings hos pneumokokk-polysakkaridvaksinerte voksne ≥ 70 år som hadde fått en enkeltdose av enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Tabell 9 - OPA GMT hos pneumokokk-polysakkaridvaksinerte voksne ≥ 70 år som hadde fått enten Prevenar 13 eller 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine (PPSV23)^{a,b,c}

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

^a Non-inferiority ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 0,5.

^b Statistisk signifikant sterkere respons ble definert som nedre grense av det 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 1.

^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, ble en statistisk signifikant sterkere respons definert som nedre grense av den 2-sidige 95 % KI for GM-forhold større enn 2.

Hos voksne vaksinert med pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år før den kliniske studien, var OPA GMT for Prevenar 13 non-inferior i forhold til responser på 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine med hensyn til de 12 serotypene de har felles. I denne studien ble det videre påvist statistisk signifikant høyere OPA GMT for 10 av de 12 felles serotypene. Immunresponsene på serotype 6A var statistisk signifikant sterkere etter vaksinering med Prevenar 13 enn med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine.

Ett år etter vaksinering med Prevenar 13 av voksne i alderen 70 år og eldre som var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år før studiestart, hadde OPA-titrene sunket sammenlignet med én måned etter vaksinering. OPA-titre for alle serotyper var imidlertid fortsatt høyere enn nivået ved baseline:

	OPA GMT-nivåer ved baseline	OPA GMT-nivåer ett år etter Prevenar 13
Voksne ≥ 70 år vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 5 år tidligere	9 til 122	18 til 381

Immunrespons hos spesielle populasjoner

Personer med tilstandene som er beskrevet nedenfor, har forhøyet risiko for pneumokokksykdom. Den kliniske relevansen av antistoffnivåene fremkalt av Prevenar 13 i disse spesielle populasjonene, er ikke kjent.

Sigdcellesykdom

En åpen studie i Frankrike, Italia, Storbritannia, USA, Libanon, Egypt og Saudi-Arabia med 2 doser Prevenar 13 gitt med 6 måneders mellomrom ble utført på 158 barn og unge ≥ 6 til <18 år med sigdcellesykdom som tidligere var vaksinert med én eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine minst 6 måneder før deltakelse. Etter den første vaksinasjonen fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG GMC og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre dosen var immunresponsen sammenlignbar med responsen etter den første dosen. Ett år etter den andre dosen var antistoffnivåene, målt både med IgG GMC og OPA GMT, høyere enn nivåene før den første dosen med Prevenar 13,

bortsett fra IgG GMC for serotype 3 og 5 som var tilnærmet numerisk lik.

Ytterligere Prevenar (7-valent) immunogenisitetsdata: barn med sigdcellesykdom

Immunogenisiteten til Prevenar er undersøkt i en åpen multisenterstudie av 49 spedbarn med sigdcellesykdom. Barn ble vaksinert med Prevenar (3 doser med én måneds mellomrom fra 2 måneder), og 46 av disse barna fikk også en 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine ved 15–18 måneder. Etter primærimmunisering hadde 95,6 % av pasientene antistoffnivåer på minst 0,35 µg/ml mot alle de syv serotypene i Prevenar. En signifikant økning ble observert i antistoffkonsentrasjoner mot de syv serotypene etter polysakkaridvaksinasjonen, hvilket antyder at immunologisk hukommelse var godt etablert.

HIV-infeksjon

Barn og voksne som ikke tidligere var vaksinert med pneumokokkvaksine

HIV-infiserte barn og voksne med CD4 \geq 200 celler/ μ l (gjennomsnittlig 717,0 celler/ μ l), virusbelastning $<$ 50 000 kopier/ml (gjennomsnittlig 2090,0 kopier/ml), som var fri for aktiv AIDS-relatert sykdom og som ikke tidligere var vaksinert med pneumokokkvaksine, fikk 3 doser Prevenar 13. I samsvar med generelle anbefalinger ble en enkeltdose av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine deretter administrert. Vaksinerne ble administrert med intervaller på 1 måned. Immunresponser ble vurdert hos 259–270 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter hver dose med vaksine. Etter første dose fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG GMC og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre og tredje dosen med Prevenar 13 var immunresponsen tilsvarende eller høyere enn etter den første dosen.

Voksne som tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine

HIV-infiserte voksne \geq 18 år med CD4 \geq 200 celler/ μ l (gjennomsnittlig 609,1 celler/ μ l) og virusbelastning $<$ 50 000 kopier/ml (gjennomsnittlig 330,6 kopier/ml), som var fri for aktiv AIDS-relatert sykdom og som tidligere var vaksinert med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine administrert minst 6 måneder før deltakelse. Personene fikk 3 doser Prevenar 13, ved oppstart, 6 måneder og 12 måneder etter den første dosen med Prevenar 13. Immunrespons ble vurdert hos 231–255 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter hver dose Prevenar 13.

Etter første dose fremkalte Prevenar 13 antistoffnivåer målt både med IgG GMC og OPA GMT som var statistisk signifikant høyere sammenlignet med nivåene før vaksinasjon. Etter den andre og tredje dosen med Prevenar 13, var immunresponsen sammenlignbar med eller høyere enn etter den første dosen. I studien hadde 162 personer fått én tidligere dose med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, 143 personer hadde fått 2 tidligere doser og 26 personer hadde fått mer enn 2 tidligere doser med 23-valent polysakkaridvaksine. Personer som fikk to eller flere tidligere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, viste en lignende respons sammenlignet med personer som fikk én enkelt tidligere dose.

Hematopoietisk stamcelletransplantat

Barn og voksne med allogent, hematopoietisk stamcelletransplantat (HSCT) ved \geq 2 års alder, med fullstendig hematologisk remisjon av underliggende sykdom eller med svært god delvis remisjon ved lymfom og myelom, fikk tre doser Prevenar 13 med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. Den første dosen ble administrert ved 3 til 6 måneder etter HSCT. En fjerde dose (boosterdose) med Prevenar 13 ble administrert 6 måneder etter den tredje dosen. I samsvar med generelle anbefalinger ble en enkeltdose av 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine administrert 1 måned etter den fjerde dosen med Prevenar 13. Immunresponser målt ved hjelp av IgG GMC, ble vurdert hos 168–211 evaluerbare pasienter ca. 1 måned etter vaksinerings. Prevenar 13 fremkalte økte antistoffnivåer etter hver dose med Prevenar 13. Immuneresponsene etter den fjerde dosen med Prevenar 13 var signifikant økt for alle serotyper i forhold til etter den tredje dosen. Funksjonelle antistofftitre (OPA-titre) ble ikke målt i denne studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ikke relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdosering og gjentatt dosering, lokal toleranse og reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Ravsyre
Polysorbat 80
2-fenoksyetanol
Vann til injeksjonsvæsker

For hjelpestoffer, se pkt. 2.

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, skal dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter første gangs bruk:

Etter anbrudd kan legemidlet oppbevares i maksimalt 28 dager ved 2 °C - 8 °C. Andre oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser under bruk er brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml (4 doser à 0,5 ml) injeksjonsvæske, suspensjon i flerdosebeholder (type I glass) med en lateksfri grå klorobutylgummipropp og forseglet med flip-off aluminiumshette og polypropylen flip-off lokk.

Pakningsstørrelser: 1,5, 10, 25 og 50.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved lagring kan det dannes et hvitt bunnfall og en klar supernatant.

Vaksinen bør rystes godt for å oppnå en homogen, hvit suspensjon og bør kontrolleres visuelt for faste partikler og/eller endring i utseendet før administrasjon. Skal ikke brukes hvis innholdet ser annerledes ut.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. desember 2009
Dato for siste fornyelse: 18. september 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE)
VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR
BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk aktivt virkestoff

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

Pakningsstørrelse på 1, 10 og 50 ferdigfylte sprøyter med eller uten kanyle – MED «BLUE BOX»

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (13-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (0,5 ml) inneholder 2,2 µg polysakkarid fra serotypene 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 µg fra serotype 6B konjugert til CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorbent på aluminiumsfosfat.
1 dose (0,5 ml) inneholder 0,125 mg aluminium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon
1 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylt sprøyte med separat kanyle
1 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylt sprøyte uten kanyle
10 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter med separate kanyler
10 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter uten kanyle
50 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter med separate kanyler
50 enkeltdose (0,5 ml) ferdigfylte sprøyter uten kanyle

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intramuskulær bruk.
Rist godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Prevenar 13 er stabil ved temperaturer opptil 25 °C i 4 dager. Ved utgangen av denne perioden skal Prevenar 13 være brukt eller kastes.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/590/002 – pakningsstørrelse på 1 med separat kanyle

EU/1/09/590/001 – pakningsstørrelse på 1 uten kanyle

EU/1/09/590/004 – pakningsstørrelse på 10 med separate kanyler

EU/1/09/590/003 – pakningsstørrelse på 10 uten kanyle

EU/1/09/590/006 – pakningsstørrelse på 50 med separate kanyler

EU/1/09/590/005 – pakningsstørrelse på 50 uten kanyle

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:

<NN:>

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG**

1, 5, 10, 25, 50 enkeltdosehetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon, i enkeltdose hetteglass
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (13-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (0,5 ml) inneholder 2,2 µg polysakkarid fra serotypene 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 µg fra serotype 6B konjugert til CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorbent på aluminiumsfosfat.
1 dose (0,5 ml) inneholder 0,125 mg aluminium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon
1 enkeltdose (0,5 ml) hetteglass
5 enkeltdose (0,5 ml) hetteglass
10 enkeltdose (0,5 ml) hetteglass
25 enkeltdose (0,5 ml) hetteglass
50 enkeltdose (0,5 ml) hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intramuskulær bruk.
Rist godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/590/007 – 1 hetteglass
EU/1/09/590/008 – 5 hetteglass
EU/1/09/590/009 – 10 hetteglass
EU/1/09/590/010 – 25 hetteglass
EU/1/09/590/011 – 50 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
<NN:>

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG**

1, 5, 10, 25, 50 flerdosebeholdere

1. LEGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon, i flerdosebeholder
Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (13-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 dose (0,5 ml) inneholder 2,2 µg polysakkarid fra serotypene 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 µg fra serotype 6B konjugert til CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorbent på aluminiumsfosfat.
1 dose (0,5 ml) inneholder 0,125 mg aluminium.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80, 2 fenoksyetanol og vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon i flerdosebeholder
1 flerdosebeholder (4 doser à 0,5 ml)
5 flerdosebeholdere (4 doser à 0,5 ml per beholder)
10 flerdosebeholdere (4 doser à 0,5 ml per beholder)
25 flerdosebeholdere (4 doser à 0,5 ml per beholder)
50 flerdosebeholdere (4 doser à 0,5 ml per beholder)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Intramuskulær bruk.
Rist godt før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Etter anbrudd kan legemidlet oppbevares i kjøleskap i maksimalt 28 dager.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/590/012 – 1 flerdosebeholder
EU/1/09/590/013 – 5 flerdosebeholdere
EU/1/09/590/014 – 10 flerdosebeholdere
EU/1/09/590/015 – 25 flerdosebeholdere
EU/1/09/590/016 – 50 flerdosebeholdere

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
<NN:>

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Rist godt før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglassetikett for enkeltdose

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon, i hetteglass
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Rist godt før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 dose (0,5 ml)

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Etikett for flerdosebeholder

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon, i flerdosebeholder
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Rist godt før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 doser à 0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon

Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (13-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Denne vaksinen er skrevet ut til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Prevenar 13 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt mottar Prevenar 13
3. Hvordan Prevenar 13 gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Prevenar 13
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Prevenar 13 er og hva det brukes mot

Prevenar 13 er en pneumokokk-vaksine som gis til:

- **barn i alderen 6 uker til 17 år** for å bidra til å beskytte mot sykdom som: meningitt (hjernehinnebetennelse), sepsis (blodforgiftning) eller bakteriemi (bakterier i blodet), pneumoni (lungebetennelse) og ørebetennelse
- **voksne i alderen 18 år og eldre** for å bidra til å forebygge sykdom som pneumoni (lungebetennelse), sepsis (blodforgiftning) eller bakteriemi (bakterier i blodet) og meningitt (hjernehinnebetennelse),

forårsaket av 13 typer av bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 gir beskyttelse mot 13 typer av *Streptococcus pneumoniae*-bakterien og erstatter Prevenar, som ga beskyttelse mot 7 typer .

Vaksinen virker ved å hjelpe kroppen til å produsere egne antistoffer som beskytter deg eller barnet ditt mot disse sykdommene.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt mottar Prevenar 13

Bruk ikke Prevenar 13

- hvis du eller barnet ditt er allergisk (overfølsomt) overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller annen vaksine som inneholder difteritoksoid.
- hvis du eller barnet ditt har en alvorlig infeksjon med høy feber (over 38 °C). Hvis dette gjelder deg eller barnet ditt, må vaksinasjonen utsettes til du eller barnet føler seg bedre. En mindre infeksjon som en forkjølelse bør ikke være noe problem. Du bør imidlertid forhøre deg med lege, apotek eller sykepleier først.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før vaksinasjonen hvis du eller barnet ditt:

- har nåværende eller tidligere medisinske problemer etter bruk av Prevenar eller Prevenar 13 som f.eks. en allergisk reaksjon eller pusteproblemer.
- har blødningsforstyrrelser eller lett får blåmerker.
- har svekket immunforsvar (f.eks. grunnet HIV-infeksjon), siden du/han/hun kanskje ikke vil få full nytte av Prevenar 13.
- har hatt kramper, siden febernedsettende legemidler kan bli nødvendig å ta før Prevenar 13 gis. Kontakt legen din straks hvis barnet ditt blir passivt eller får kramper etter vaksinasjonen. Se også avsnitt 4.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier før vaksinasjonen hvis barnet ditt er født svært prematurt (ved eller før 28 ukers svangerskap), ettersom lengre opphold mellom åndedragene enn normalt kan forekomme i 2–3 dager etter vaksinasjon. Se også avsnitt 4.

Som med hvilken som helst annen vaksine, vil ikke Prevenar 13 beskytte alle som vaksineres.

Prevenar 13 beskytter kun mot ørebetennelse hos barn forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*-typer som vaksinen er utviklet mot. Den beskytter ikke mot andre smittsomme mikrober som kan forårsake ørebetennelse.

Andre legemidler/vaksiner og Prevenar 13

Legen din kan be deg om å gi barnet ditt paracetamol eller andre legemidler som reduserer feber før Prevenar 13 gis. Dette vil hjelpe til med å redusere noen av bivirkningene til Prevenar 13.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, eller nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Prevenar 13 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av virkningene nevnt i avsnitt 4 "Mulige bivirkninger", kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner midlertidig.

Prevenar 13 inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som natriumfritt.

3. Hvordan Prevenar 13 gis

Lege eller sykepleier injiserer den anbefalte dosen (0,5 ml) av vaksinen i armen din eller i ditt barns arm- eller benmuskel.

Spedbarn i alderen 6 uker til 6 måneder

Barnet ditt vil vanligvis få en basisvaksinasjon på tre injeksjoner av vaksinen, etterfulgt av en forsterkningsdose (boosterdose).

- Den første injeksjonen kan gis fra seks ukers alder.
- Hver injeksjon vil bli gitt med minst én måneds mellomrom.
- En fjerde injeksjon (forsterkningsdose/booster) vil bli gitt mellom 11 og 15 måneders alder.
- Du vil få beskjed når barnet skal komme tilbake for å få sin neste injeksjon.

På grunn av offisielle anbefalinger i landet ditt kan et alternativt vaksinasjonsprogram bli brukt av din lege eller sykepleier. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for mer informasjon.

Premature barn

Barnet ditt vil motta en basisvaksinasjon på tre injeksjoner av vaksinen. Den første injeksjonen kan gis så tidlig som ved 6 ukers alder, med minst én måned mellom dosene. Når barnet er mellom 11 og 15 måneder gammelt, vil det få en fjerde injeksjon (forsterkningsdose/boosterdose).

Uvaksinerte spedbarn, barn og ungdom over 7 måneder

Spedbarn i alderen **7 til 11 måneder** skal ha to injeksjoner. Hver injeksjon vil bli gitt med minst én måneds mellomrom. En tredje injeksjon (forsterkningsdose/booster) vil bli gitt i barnets andre leveår.

Barn i alderen **12 til 23 måneder** skal ha to injeksjoner. Hver injeksjon vil bli gitt med minst to måneders mellomrom.

Barn i alderen **2 til 17 år** skal ha én injeksjon.

Spedbarn, barn og ungdom som tidligere har blitt vaksinert med Prevenar

Spedbarn og barn som tidligere har fått Prevenar, kan få Prevenar 13 for å fullføre vaksinasjonsserien.

Din lege eller sykepleier vil anbefale hvor mange injeksjoner med Prevenar 13 som er nødvendig for barn i alderen **1 til 5 år** som tidligere har blitt vaksinert med Prevenar.

Barn og ungdom 6 til 17 år skal ha én injeksjon.

Det er viktig å følge legens, apotekets eller sykepleierens anvisninger slik at barnet fullfører vaksinasjonsserien.

Rådfør deg med legen, apoteket eller sykepleieren hvis du skulle glemme å få vaksinasjonen til avtalt tid.

Voksne

Voksne skal ha én injeksjon.

Informér lege, apotek eller sykepleier dersom du har fått en pneumokokkvaksine tidligere.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Prevenar 13.

Spesielle populasjoner

Personer som anses å ha forhøyet risiko for pneumokokkinfeksjon (som personer med sigdcellesykdom eller HIV-infeksjon), inkludert personer som tidligere er vaksinert med én eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, kan få minst én dose Prevenar 13.

Personer med bloddannende stamcelletransplantat kan få tre injeksjoner, der den første gis 3 til 6 måneder etter transplantasjonen og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En fjerde injeksjon (påfyllingsdose/booster) anbefales 6 måneder etter den tredje injeksjonen.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Prevenar 13 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger inkluderer de som er rapportert for Prevenar 13 hos spedbarn og barn (6 uker til 5 år):

Svært vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Nedsatt appetitt
- Feber, irritabilitet, smerter, ømhet, rødhet, hevelse eller hardhet på injeksjonsstedet, døsighet, urolig søvn
- Rødhet, hardhet, hevelse på 2,5–7,0 cm rundt injeksjonsstedet (etter forsterkningsdosen og hos eldre barn (i alderen 2 til 5 år))

Vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Oppkast, diaré
- Feber på over 39 °C, ømhet på injeksjonsstedet som hemmer bevegelse, rødhet, hardhet, hevelse på 2,5 cm – 7,0 cm rundt injeksjonsstedet (etter basisvaksinasjonen).
- Utslett

Mindre vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 100 doser av vaksinen) er:

- Kramper (eller anfall), inkludert feberkramper
- Elveblest eller elveblestliknende utslett
- Rødhet, hevelse eller hardhet på injeksjonsstedet på mer enn 7 cm, gråting

Sjeldne bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 1000 doser av vaksinen) er:

- Kollaps eller sjokklignende tilstand (hypotonisk/hyporesponsiv episode)
- Allergisk reaksjon (overfølsomhetsreaksjon), inkludert hevelse i ansikt og/eller lepper, pustevansker

Følgende bivirkninger inkluderer de som er rapportert for Prevenar 13 hos barn og ungdom (6 til 17 år):

Svært vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Nedsatt appetitt
- Irritabilitet, smerter, ømhet, rødhet, hevelse eller hardhet på vaksinasjonsstedet, døsighet, urolig søvn, ømhet på injeksjonsstedet som gir nedsatt bevegelse

Vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Hodepine
- Oppkast, diaré
- Utslett, elveblest eller elveblestliknende utslett
- Feber

Barn og ungdom med enten HIV-infeksjon, sigdcellesykdom eller bloddannende stamcelletransplantat hadde lignende bivirkninger, bortsett fra at hyppigheten av hodepine, oppkast, diaré, feber, tretthet og ledd- og muskelsmerter var svært vanlige.

Følgende ytterligere bivirkninger fra erfaringer med Prevenar 13 har blitt observert hos spedbarn og barn opptil 5 år etter markedsføring:

- Alvorlig allergisk reaksjon inkludert sjokk (kardiovaskulær kollaps), angioødem (hevelse i lepper, ansikt eller hals)
- Elveblest, rødhet og irritasjon (dermatitt) og kløe på injeksjonsstedet, rødming
- Forstørrede lymfeknuter eller kjertler (lymfadenopati) nær injeksjonsstedet, som under armen eller i lysken
- Utslett som fører til kløende røde flekker (erythema multiforme)

Hos svært premature spedbarn (ved eller før 28 ukers svangerskap) kan lengre opphold mellom åndedragene enn normalt forekomme i 2–3 dager etter vaksinasjon.

Følgende bivirkninger omfatter dem som er rapportert ved bruk av Prevenar 13 hos voksne:

Svært vanlige bivirkninger (disse kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Nedsatt appetitt, hodepine, diaré, oppkast (for de i alderen 18 til 49 år)
- Frysninger, tretthet, utslett, smerte, rødhet, opphovning, hardhet eller ømhet på injeksjonsstedet, som hemmer bevegelse av armen (sterk smerte eller ømhet på injeksjonsstedet for de i alderen 18 til 39 år og sterkt nedsatt bevegelighet av armen for de i alderen 18 til 39 år).
- Forverret eller ny smerte i ledd, forverret eller ny smerte i muskler
- Feber (for de i alderen 18 til 29 år)

Vanlige bivirkninger (disse kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Oppkast (for de i alderen 50 år og eldre), feber (for de i alderen 30 år og eldre)

Mindre vanlige bivirkninger (disse kan forekomme ved opptil 1 av 100 doser av vaksinen) er:

- Kvalme
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet), inkludert opphovning av ansikt og/eller lepper, pustevansker
- Forstørrede lymfeknuter eller lymfekjertler (lymfadenopati) nær injeksjonsstedet, for eksempel under armen

Voksne med HIV-infeksjon hadde lignende bivirkninger, bortsett fra at hyppigheten av feber og oppkast var svært vanlig og kvalme var vanlig.

Voksne med bloddannende stamcelletransplantat hadde lignende bivirkninger, bortsett fra at hyppigheten av feber og oppkast var svært vanlig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Prevenar 13

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Prevenar 13 er stabil ved temperaturer opptil 25 °C i 4 dager. Ved utgangen av denne perioden skal Prevenar 13 være brukt eller kastes. Disse dataene er ment å veilede helsepersonell i tilfelle midlertidig temperaturavvik.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Prevenar 13

Virkestoffer er polysakkarid CRM₁₉₇-konjugater som består av:

- 2,2 µg polysakkarid fra serotypene 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg polysakkarid fra serotype 6B

1 dose (0,5 ml) inneholder cirka 32 µg CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorbent på aluminiumfosfat (0,125 mg aluminium).

Andre innholdsstoffer er natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Prevenar 13 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit injeksjonsvæske, suspensjon, levert i en enkeltdose, ferdigfylt sprøyte (0,5 ml). Pakningsstørrelser på 1, 10 og 50, med eller uten kanyle. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker ansvarlig for batch release:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
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

Latvijā

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Ved lagring kan det dannes et hvitt bunnfall og en klar supernatant. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før bruk bør vaksinen kontrolleres visuelt for eventuelle fremmedlegemer og/eller endring i utseendet. Skal ikke brukes hvis dette oppdages.

Rist godt for å oppnå en homogen, hvit suspensjon før luft presses ut fra sprøyten.

Administrer hele dosen.

Prevenar 13 er kun beregnet til intramuskulær bruk. Skal ikke administreres intravaskulært.

Prevenar 13 skal ikke blandes med andre vaksiner i samme sprøyte.

Prevenar 13 kan gis på samme tid som andre barnevaksiner, men da på ulike injeksjonssteder.

Prevenar 13 kan gis til voksne i alderen 50 år og eldre samtidig med trivalent eller kvadrivalent, inaktivert influensavaksine.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon, i enkeltdose hetteglass

Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (13-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Denne vaksinen er skrevet ut til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Prevenar 13 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt mottar Prevenar 13
3. Hvordan Prevenar 13 gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Prevenar 13
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Prevenar 13 er og hva det brukes mot

Prevenar 13 er en pneumokokk-vaksine som gis til:

- **barn i alderen 6 uker til 17 år** for å bidra til å beskytte mot sykdom som: meningitt (hjernehinnebetennelse), sepsis (blodforgiftning) eller bakteriemi (bakterier i blodet), pneumoni (lungebetennelse) og ørebetennelse,
- **voksne i alderen 18 år og eldre** for å bidra til å forebygge sykdom som pneumoni (lungebetennelse), sepsis (blodforgiftning) eller bakteriemi (bakterier i blodet) og meningitt (hjernehinnebetennelse),

forårsaket av 13 typer av bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 gir beskyttelse mot 13 typer av *Streptococcus pneumoniae*-bakterien og erstatter Prevenar, som ga beskyttelse mot 7 typer .

Vaksinen virker ved å hjelpe kroppen til å produsere egne antistoffer som beskytter deg eller barnet ditt mot disse sykdommene.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt mottar Prevenar 13

Bruk ikke Prevenar 13

- hvis du eller barnet ditt er allergisk (overfølsomt) overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller annen vaksine som inneholder difteritoksoid
- hvis du eller barnet ditt har en alvorlig infeksjon med høy feber (over 38 °C). Hvis dette gjelder deg eller barnet ditt, må vaksinasjonen utsettes til du eller barnet føler seg bedre. En mindre infeksjon som en forkjølelse bør ikke være noe problem. Du bør imidlertid forhøre deg med lege, apotek eller sykepleier først.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før vaksinasjonen hvis du eller barnet ditt:

- har nåværende eller tidligere medisinske problemer etter bruk av Prevenar eller Prevenar 13 som f.eks. en allergisk reaksjon eller pusteproblemer.
- har blødningsforstyrrelser eller lett får blåmerker.
- har svekket immunforsvar (f.eks. grunnet HIV-infeksjon), siden du/han/hun kanskje ikke vil få full nytte av Prevenar 13.
- har hatt kramper, siden febernedsettende legemidler kan bli nødvendig å ta før Prevenar 13 gis. Kontakt legen din straks hvis barnet ditt blir passivt eller får kramper etter vaksinasjonen. Se også avsnitt 4.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier før vaksinasjon hvis barnet ditt er født svært prematurt (ved eller før 28 ukers svangerskap), ettersom lengre opphold mellom åndedragene enn normalt kan forekomme i 2–3 dager etter vaksinasjon. Se også avsnitt 4.

Som med hvilken som helst annen vaksine, vil ikke Prevenar 13 beskytte alle som vaksineres.

Prevenar 13 beskytter kun mot ørebetennelse hos barn forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*-typer som vaksinen er utviklet mot. Den beskytter ikke mot andre smittsomme mikrober som kan forårsake ørebetennelse.

Andre legemidler/vaksiner og Prevenar 13

Legen din kan be deg om å gi barnet ditt paracetamol eller andre legemidler som reduserer feber før Prevenar 13 gis. Dette vil hjelpe til med å redusere noen av bivirkningene til Prevenar 13.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, eller nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Prevenar 13 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av virkningene nevnt i avsnitt 4 "Mulige bivirkninger", kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner midlertidig.

Prevenar 13 inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som natriumfritt.

3. Hvordan Prevenar 13 gis

Lege eller sykepleier injiserer den anbefalte dosen (0,5 ml) av vaksinen i armen din eller i ditt barns arm- eller benmuskel.

Spedbarn i alderen 6 uker til 6 måneder

Barnet ditt vil vanligvis få en basisvaksinasjon på tre injeksjoner av vaksinen, etterfulgt av en forsterkningsdose (boosterdose).

- Den første injeksjonen kan gis fra seks ukers alder.
- Hver injeksjon vil bli gitt med minst én måneds mellomrom.
- En fjerde injeksjon (forsterkningsdose/booster) vil bli gitt mellom 11 og 15 måneders alder.
- Du vil få beskjed når barnet skal komme tilbake for å få sin neste injeksjon.

På grunn av offisielle anbefalinger i landet ditt kan et alternativt vaksinasjonsprogram bli brukt av din lege eller sykepleier. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for mer informasjon.

Premature barn

Barnet ditt vil motta en basisvaksinasjon på tre injeksjoner av vaksinen. Den første injeksjonen kan gis så tidlig som ved 6 ukers alder, med minst én måned mellom dosene. Når barnet er mellom 11 og 15 måneder gammelt, vil det få en fjerde injeksjon (forsterkningsdose/boosterdose).

Uvaksinerte spedbarn, barn og ungdom over 7 måneder

Spedbarn i alderen **7 til 11 måneder** skal ha to injeksjoner. Hver injeksjon vil bli gitt med minst én måneds mellomrom. En tredje injeksjon (forsterkningsdose/booster) vil bli gitt i barnets andre leveår.

Barn i alderen **12 til 23 måneder** skal ha to injeksjoner. Hver injeksjon vil bli gitt med minst to måneders mellomrom.

Barn i alderen **2 til 17 år** skal ha én injeksjon.

Spedbarn, barn og ungdom som tidligere har blitt vaksinert med Prevenar

Spedbarn og barn som tidligere har fått Prevenar, kan få Prevenar 13 for å fullføre vaksinasjonsserien.

Din lege eller sykepleier vil anbefale hvor mange injeksjoner med Prevenar 13 som er nødvendig for barn i alderen **1 til 5 år** som tidligere har blitt vaksinert med Prevenar.

Barn og ungdom 6 til 17 år skal ha én injeksjon.

Det er viktig å følge legens, apotekets eller sykepleierens anvisninger slik at barnet fullfører vaksinasjonsserien.

Rådfør deg med legen, apoteket eller sykepleieren hvis du skulle glemme å få vaksinasjonen til avtalt tid.

Voksne

Voksne skal ha én injeksjon.

Informér lege, apotek eller sykepleier dersom du har fått en pneumokokkvaksine tidligere.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Prevenar 13.

Spesielle populasjoner

Personer som anses å ha forhøyet risiko for pneumokokkinfeksjon (som personer med sigdcellesykdom eller HIV-infeksjon), inkludert personer som tidligere er vaksinert med én eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, kan få minst én dose Prevenar 13.

Personer med bloddannende stamcelletransplantat kan få tre injeksjoner, der den første gis 3 til 6 måneder etter transplantasjonen og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En fjerde injeksjon (påfyllingsdose/booster) anbefales 6 måneder etter den tredje injeksjonen.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Prevenar 13 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger inkluderer de som er rapportert for Prevenar 13 hos spedbarn og barn (6 uker til 5 år):

Svært vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Nedsatt appetitt
- Feber, irritabilitet, smerter, ømhet, rødhet, hevelse eller hardhet på injeksjonsstedet, døsighet, urolig søvn
- Rødhet, hardhet, hevelse på 2,5 cm – 7,0 cm rundt injeksjonsstedet (etter forsterkningsdosen og hos eldre barn (i alderen 2 til 5 år))

Vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Oppkast, diaré
- Feber på over 39 °C, ømhet på injeksjonsstedet som hemmer bevegelse, rødhet, hardhet, hevelse på 2,5 cm – 7,0 cm rundt injeksjonsstedet (etter basisvaksinasjonen).
- Utslett

Mindre vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 100 doser av vaksinen) er:

- Kramper (eller anfall), inkludert feberkramper
- Elveblest eller elveblestliknende utslett
- Rødhet, hevelse eller hardhet på injeksjonsstedet på mer enn 7 cm, gråting

Sjeldne bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 1000 doser av vaksinen) er:

- Kollaps eller sjokklignende tilstand (hypotonisk/hyporesponsiv episode)
- Allergisk reaksjon (overfølsomhetsreaksjon), inkludert hevelse i ansikt og/eller lepper, pustevansker

Følgende bivirkninger inkluderer de som er rapportert for Prevenar 13 hos barn og ungdom (6 til 17 år):

Svært vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Nedsatt appetitt
- Irritabilitet, smerter, ømhet, rødhet, hevelse eller hardhet på vaksinasjonsstedet, døsighet, urolig søvn, ømhet på injeksjonsstedet som gir nedsatt bevegelse

Vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Hodepine
- Oppkast, diaré
- Utslett, elveblest eller elveblestliknende utslett
- Feber

Barn og ungdom med enten HIV-infeksjon, sigdcellesykdom eller bloddannende stamcelletransplantat hadde lignende bivirkninger, bortsett fra at hyppigheten av hodepine, oppkast, diaré, feber, tretthet og ledd- og muskelsmerter var svært vanlige.

Følgende ytterligere bivirkninger fra erfaringer med Prevenar 13 har blitt observert hos spedbarn og barn opptil 5 år etter markedsføring:

- Alvorlig allergisk reaksjon inkludert sjokk (kardiovaskulær kollaps), angioødem (hevelse i lepper, ansikt eller hals)
- Elveblest, rødhet og irritasjon (dermatitt) og kløe på injeksjonsstedet, rødming
- Forstørrede lymfeknuter eller kjertler (lymfadenopati) nær injeksjonsstedet, som under armen eller i lysken
- Utslett som fører til kløende røde flekker (erythema multiforme)

Hos svært premature spedbarn (ved eller før 28 ukers svangerskap) kan lengre opphold mellom åndedragene enn normalt forekomme i 2–3 dager etter vaksinasjon.

Følgende bivirkninger omfatter dem som er rapportert ved bruk av Prevenar 13 hos voksne:

Svært vanlige bivirkninger (disse kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Nedsatt appetitt, hodepine, diaré, oppkast (for de i alderen 18 til 49 år)
- Frysninger, tretthet, utslett, smerte, rødhet, opphovning, hardhet eller ømhet på injeksjonsstedet, som hemmer bevegelse av armen (sterk smerte eller ømhet på injeksjonsstedet for de i alderen 18 til 39 år og sterkt nedsatt bevegelighet av armen for de i alderen 18 til 39 år)
- Forverret eller ny smerte i ledd, forverret eller ny smerte i muskler
- Feber (for de i alderen 18 til 29 år)

Vanlige bivirkninger (disse kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Oppkast (for de i alderen 50 år og eldre), feber (for de i alderen 30 år og eldre)

Mindre vanlige bivirkninger (disse kan forekomme ved opptil 1 av 100 doser av vaksinen) er:

- Kvalme
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet), inkludert opphovning av ansikt og/eller lepper, pustevansker
- Forstørrede lymfeknuter eller lymfekjertler (lymfadenopati) nær injeksjonsstedet, for eksempel under armen

Voksne med HIV-infeksjon hadde lignende bivirkninger, bortsett fra at hyppigheten av feber og oppkast var svært vanlig og kvalme var vanlig.

Voksne med bloddannende stamcelletransplantat hadde lignende bivirkninger, bortsett fra at hyppigheten av feber og oppkast var svært vanlig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Prevenar 13

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Prevenar 13

Virkestoffer er polysakkarid CRM₁₉₇-konjugater som består av:

- 2,2 µg polysakkarid fra serotypene 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg polysakkarid fra serotype 6B

1 dose (0,5 ml) inneholder cirka 32 µg CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorbent på aluminiumfosfat (0,125 mg aluminium).

Andre innholdsstoffer er natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Prevenar 13 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit injeksjonsvæske, suspensjon, levert i enkeltdose hetteglass (0,5 ml). Pakningsstørrelser på 1, 5, 10, 25 og 50 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Tilvirker ansvarlig for batch release:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
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

Latvijā

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Ved lagring kan det dannes et hvitt bunnfall og en klar supernatant. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før bruk bør vaksinen kontrolleres visuelt for eventuelle fremmedlegemer og/eller endring i utseendet. Skal ikke brukes hvis dette oppdages.

Rist godt for å oppnå en homogen, hvit suspensjon.

Administrer hele dosen.

Prevenar 13 er kun beregnet til intramuskulær bruk. Skal ikke administreres intravaskulært.

Prevenar 13 skal ikke blandes med andre vaksiner i samme sprøyte.

Prevenar 13 kan gis på samme tid som andre barnevaksiner, men da på ulike injeksjonssteder.

Prevenar 13 kan gis til voksne i alderen 50 år og eldre samtidig med trivalent eller kvadrivalent, inaktivert influensavaksine.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Prevenar 13 injeksjonsvæske, suspensjon, i flerdosebeholder

Vaksine mot pneumokokkinfeksjon (13-valent, polysakkarid, konjugert, adsorbent)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt får denne vaksinen. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Denne vaksinen er skrevet ut til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Prevenar 13 er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt mottar Prevenar 13
3. Hvordan Prevenar 13 gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Prevenar 13
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Prevenar 13 er og hva det brukes mot

Prevenar 13 er en pneumokokk-vaksine som gis til:

- **barn i alderen 6 uker til 17 år** for å bidra til å beskytte mot sykdom som: meningitt (hjernehinnebetennelse), sepsis (blodforgiftning) eller bakteriemi (bakterier i blodet), pneumoni (lungebetennelse) og ørebetennelse,
- **voksne i alderen 18 år og eldre** for å bidra til å forebygge sykdom som pneumoni (lungebetennelse), sepsis (blodforgiftning) eller bakteriemi (bakterier i blodet) og meningitt (hjernehinnebetennelse),

forårsaket av 13 typer av bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 gir beskyttelse mot 13 typer av *Streptococcus pneumoniae*-bakterien og erstatter Prevenar, som ga beskyttelse mot 7 typer .

Vaksinen virker ved å hjelpe kroppen til å produsere egne antistoffer som beskytter deg eller barnet ditt mot disse sykdommene.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt mottar Prevenar 13

Bruk ikke Prevenar 13

- hvis du eller barnet ditt er allergisk (overfølsomt) overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller annen vaksine som inneholder difteritoksoid
- hvis du eller barnet ditt har en alvorlig infeksjon med høy feber (over 38 °C). Hvis dette gjelder deg eller barnet ditt, må vaksinasjonen utsettes til du eller barnet føler seg bedre. En mindre infeksjon som en forkjølelse bør ikke være noe problem. Du bør imidlertid forhøre deg med lege, apotek eller sykepleier først.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før vaksinasjonen hvis du eller barnet ditt:

- har nåværende eller tidligere medisinske problemer etter bruk av Prevenar eller Prevenar 13 som f.eks. en allergisk reaksjon eller pusteproblemer.
- har blødningsforstyrrelser eller lett får blåmerker.
- har svekket immunforsvar (f.eks. grunnet HIV-infeksjon), siden du/han/hun kanskje ikke vil få full nytte av Prevenar 13.
- har hatt kramper, siden febernedsettende legemidler kan bli nødvendig å ta før Prevenar 13 gis. Kontakt legen din straks hvis barnet ditt blir passivt eller får kramper etter vaksinasjonen. Se også avsnitt 4.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier før vaksinasjon hvis barnet ditt er født svært prematurt (ved eller før 28 ukers svangerskap), ettersom lengre opphold mellom åndedragene enn normalt kan forekomme i 2–3 dager etter vaksinasjon. Se også avsnitt 4.

Som med hvilken som helst annen vaksine, vil ikke Prevenar 13 beskytte alle som vaksineres.

Prevenar 13 beskytter kun mot ørebetennelse hos barn forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*-typer som vaksinen er utviklet mot. Den beskytter ikke mot andre smittsomme mikrober som kan forårsake ørebetennelse.

Andre legemidler/vaksiner og Prevenar 13

Legen din kan be deg om å gi barnet ditt paracetamol eller andre legemidler som reduserer feber før Prevenar 13 gis. Dette vil hjelpe til med å redusere noen av bivirkningene til Prevenar 13.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, eller nylig har fått en annen vaksine.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Prevenar 13 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av virkningene nevnt i avsnitt 4 "Mulige bivirkninger", kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner midlertidig.

Prevenar 13 inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som natriumfritt.

3. Hvordan Prevenar 13 gis

Lege eller sykepleier injiserer den anbefalte dosen (0,5 ml) av vaksinen i armen din eller i ditt barns arm- eller benmuskel.

Spedbarn i alderen 6 uker til 6 måneder

Barnet ditt vil vanligvis få en basisvaksinasjon på tre injeksjoner av vaksinen, etterfulgt av en forsterkningsdose (boosterdose).

- Den første injeksjonen kan gis fra seks ukers alder.
- Hver injeksjon vil bli gitt med minst én måneds mellomrom.
- En fjerde injeksjon (påfyllingsdose/booster) vil bli gitt mellom 11 og 15 måneders alder.
- Du vil få beskjed når barnet skal komme tilbake for å få sin neste injeksjon.

På grunn av offisielle anbefalinger i landet ditt kan et alternativt vaksinasjonsprogram bli brukt av din lege eller sykepleier. Kontakt lege, apotek eller sykepleier for mer informasjon.

Premature barn

Barnet ditt vil motta en basisvaksinasjon på tre injeksjoner av vaksinen. Den første injeksjonen kan gis så tidlig som ved 6 ukers alder, med minst én måned mellom dosene. Når barnet er mellom 11 og 15 måneder gammelt, vil det få en fjerde injeksjon (forsterkningsdose/boosterdose).

Uvaksinerte spedbarn, barn og ungdom over 7 måneder

Spedbarn i alderen **7 til 11 måneder** skal ha to injeksjoner. Hver injeksjon vil bli gitt med minst én måneds mellomrom. En tredje injeksjon (forsterkningsdose/booster) vil bli gitt i barnets andre leveår.

Barn i alderen **12 til 23 måneder** skal ha to injeksjoner. Hver injeksjon vil bli gitt med minst to måneders mellomrom.

Barn i alderen **2 til 17 år** skal ha én injeksjon.

Spedbarn, barn og ungdom som tidligere har blitt vaksinert med Prevenar

Spedbarn og barn som tidligere har fått Prevenar, kan få Prevenar 13 for å fullføre vaksinasjonsserien.

Din lege eller sykepleier vil anbefale hvor mange injeksjoner med Prevenar 13 som er nødvendig for barn i alderen **1 til 5 år** som tidligere har blitt vaksinert med Prevenar.

Barn og ungdom 6 til 17 år skal ha én injeksjon.

Det er viktig å følge legens, apotekets eller sykepleierens anvisninger slik at barnet fullfører vaksinasjonsserien.

Rådfør deg med legen, apoteket eller sykepleieren hvis du skulle glemme å få vaksinasjonen til avtalt tid.

Voksne

Voksne skal ha én injeksjon.

Informér lege, apotek eller sykepleier dersom du har fått en pneumokokkvaksine tidligere.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av Prevenar 13.

Spesielle populasjoner

Personer som anses å ha forhøyet risiko for pneumokokkinfeksjon (som personer med sigdcellesykdom eller HIV-infeksjon), inkludert personer som tidligere er vaksinert med én eller flere doser med 23-valent pneumokokk-polysakkaridvaksine, kan få minst én dose Prevenar 13.

Personer med bloddannende stamcelletransplantat kan få tre injeksjoner, der den første gis 3 til 6 måneder etter transplantasjonen og med et intervall på minst 1 måned mellom dosene. En fjerde injeksjon (forsterkningsdose/booster) anbefales 6 måneder etter den tredje injeksjonen.

4. Mulige bivirkninger

Som alle vaksiner kan Prevenar 13 forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger inkluderer de som er rapportert for Prevenar 13 hos spedbarn og barn (6 uker til 5 år):

Svært vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Nedsatt appetitt
- Feber, irritabilitet, smerter, ømhet, rødhet, hevelse eller hardhet på injeksjonsstedet, døsighet, urolig søvn
- Rødhet, hardhet, hevelse på 2,5 cm – 7,0 cm rundt injeksjonsstedet (etter forsterkningsdosen og hos eldre barn (i alderen 2 til 5 år))

Vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Oppkast, diaré
- Feber på over 39 °C, ømhet på injeksjonsstedet som hemmer bevegelse, rødhet, hardhet, hevelse på 2,5 cm – 7,0 cm rundt injeksjonsstedet (etter basisvaksinasjonen).
- Utslett

Mindre vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 100 doser av vaksinen) er:

- Kramper (eller anfall), inkludert feberkramper
- Elveblest eller elveblestliknende utslett
- Rødhet, hevelse eller hardhet på injeksjonsstedet på mer enn 7 cm, gråting

Sjeldne bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 1000 doser av vaksinen) er:

- Kollaps eller sjokklignende tilstand (hypotonisk/hyporesponsiv episode)
- Allergisk reaksjon (overfølsomhetsreaksjon), inkludert hevelse i ansikt og/eller lepper, pustevansker

Følgende bivirkninger inkluderer de som er rapportert for Prevenar 13 hos barn og ungdom (6 til 17 år):

Svært vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Nedsatt appetitt
- Irritabilitet, smerter, ømhet, rødhet, hevelse eller hardhet på vaksinasjonsstedet, døsighet, urolig søvn, ømhet på injeksjonsstedet som gir nedsatt bevegelse

Vanlige bivirkninger (som kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Hodepine
- Oppkast, diaré
- Utslett, elveblest eller elveblestliknende utslett
- Feber

Barn og ungdom med enten HIV-infeksjon, sigdcellesykdom eller bloddannende stamcelletransplantat hadde lignende bivirkninger, bortsett fra at hyppigheten av hodepine, oppkast, diaré, feber, tretthet og ledd- og muskelsmerter var svært vanlige.

Følgende ytterligere bivirkninger fra erfaringer med Prevenar 13 har blitt observert hos spedbarn og barn opptil 5 år etter markedsføring:

- Alvorlig allergisk reaksjon inkludert sjokk (kardiovaskulær kollaps), angioødem (hevelse i lepper, ansikt eller hals)
- Elveblest, rødhet og irritasjon (dermatitt) og kløe på injeksjonsstedet, rødming
- Forstørrede lymfeknuter eller kjertler (lymfadenopati) nær injeksjonsstedet, som under armen eller i lysken
- Utslett som fører til kløende røde flekker (erythema multiforme)

Hos svært premature spedbarn (ved eller før 28 ukers svangerskap) kan lengre opphold mellom åndedragene enn normalt forekomme i 2–3 dager etter vaksinasjon.

Følgende bivirkninger omfatter dem som er rapportert ved bruk av Prevenar 13 hos voksne:

Svært vanlige bivirkninger (disse kan forekomme ved mer enn 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Nedsatt appetitt, hodepine, diaré, oppkast (for de i alderen 18 til 49 år)
- Frysninger, tretthet, utslett, smerte, rødhet, opphovning, hardhet eller ømhet på injeksjonsstedet, som hemmer bevegelse av armen (sterk smerte eller ømhet på injeksjonsstedet for de i alderen 18 til 39 år og sterkt nedsatt bevegelighet av armen for de i alderen 18 til 39 år)
- Forverret eller ny smerte i ledd, forverret eller ny smerte i muskler
- Feber (for de i alderen 18 til 29 år)

Vanlige bivirkninger (disse kan forekomme ved opptil 1 av 10 doser av vaksinen) er:

- Oppkast (for de i alderen 50 år og eldre), feber (for de i alderen 30 år og eldre)

Mindre vanlige bivirkninger (disse kan forekomme ved opptil 1 av 100 doser av vaksinen) er:

- Kvalme
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet), inkludert opphovning av ansikt og/eller lepper, pustevansker
- Forstørrede lymfeknuter eller lymfekjertler (lymfadenopati) nær injeksjonsstedet, for eksempel under armen

Voksne med HIV-infeksjon hadde lignende bivirkninger, bortsett fra at hyppigheten av feber og oppkast var svært vanlig og kvalme var vanlig.

Voksne med bloddannende stamcelletransplantat hadde lignende bivirkninger, bortsett fra at hyppigheten av feber og oppkast var svært vanlig.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Prevenar 13

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Etter anbrudd kan legemidlet oppbevares i kjøleskap i maksimalt 28 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Prevenar 13

Virkestoffer er polysakkarid CRM₁₉₇-konjugater som består av:

- 2,2 µg polysakkarid fra serotypene 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg polysakkarid fra serotype 6B

1 dose (0,5 ml) inneholder cirka 32 µg CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorbent på aluminiumfosfat (0,125 mg aluminium).

Andre innholdsstoffer er natriumklorid, ravsyre, polysorbat 80, 2-fenoksyetanol og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Prevenar 13 ser ut og innholdet i pakningen

Vaksinen er en hvit injeksjonsvæske, suspensjon, levert i flerdosebeholder (4 doser à 0,5 ml). Pakningsstørrelser på 1, 5, 10, 25 og 50 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Tilvirker ansvarlig for batch release:
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.
Rijksweg 12
B-2870 Puurs
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
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

Latvijā

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

Nederland

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

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Ved lagring kan det dannes et hvitt bunnfall og en klar supernatant. Dette er ikke et tegn på forringelse.

Før bruk bør vaksinen kontrolleres visuelt for eventuelle fremmedlegemer og/eller endring i utseendet. Skal ikke brukes hvis dette oppdages.

Rist godt for å oppnå en homogen, hvit suspensjon.

Administrer hele dosen.

Prevenar 13 er kun beregnet til intramuskulær bruk. Skal ikke administreres intravaskulært.

Prevenar 13 skal ikke blandes med andre vaksiner i samme sprøyte.

Prevenar 13 kan gis på samme tid som andre barnevaksiner, men da på ulike injeksjonssteder.

Prevenar 13 kan gis til voksne i alderen 50 år og eldre samtidig med trivalent eller kvadrivalent, inaktivert influensavaksine.

Etter anbrudd kan legemidlet oppbevares i kjøleskap i maksimalt 28 dager.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.