

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prevenar 13 suspensie injectabilă

Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă pneumococică serotip 1 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 3 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 4 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 5 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 6A <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 6B <sup>1</sup>	4,4 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 7F <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 9V <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 14 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 18C <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19A <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19F <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 23F <sup>1</sup>	2,2 micrograme

<sup>1</sup>Conjugat cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub>, adsorbit pe fosfat de aluminiu.

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ 32 micrograme de proteină transportoare CRM<sub>197</sub> și 0,125 mg de aluminiu.

### Excipienți cu efect cunoscut

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă

Vaccinul este o suspensie albă, omogenă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă în scopul prevenirii bolilor invazive, pneumoniei și otitei medii acute determinate de *Streptococcus pneumoniae*, la sugari, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 17 ani.

Imunizarea activă în scopul prevenirii bolilor invazive și pneumoniei determinate de *Streptococcus pneumoniae* la adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani și la vârstnici.

Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații privind protecția împotriva serotipurilor pneumococice specifice.

Utilizarea Prevenar 13 trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale, luând în considerare riscul bolii invazive și al pneumoniei asupra diferitelor grupe de vârstă, comorbidități asociate, precum și datele epidemiologice de variabilitate serotipică în diferite zone geografice.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Schemele de imunizare pentru utilizarea Prevenar 13 trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

### Doze

#### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

La sugarii la care se administrează o primă doză de Prevenar 13, se recomandă ca schema de vaccinare să fie efectuată în întregime cu Prevenar 13.

#### Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni

##### *Schema primară de trei doze*

Schema de imunizare recomandată constă din patru doze, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară de vaccinare la sugar constă în trei doze, dintre care prima se administrează de obicei la vârsta de 2 luni, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme, la vârsta de șase săptămâni. Administrarea celei de-a patra doză (de rapel) este recomandată la vârste cuprinse între 11 și 15 luni.

##### *Schema primară de două doze*

În mod alternativ, în cazul în care Prevenar 13 este administrat ca parte a unui program de imunizare de rutină pentru sugari, se poate administra o schemă de vaccinare constând din trei doze, fiecare a câte 0,5 ml. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme la vârsta de 2 luni, iar cea de-a doua doză, 2 luni mai târziu. Administrarea unei a treia doze (de rapel) este recomandată la vârste cuprinse între 11 și 15 luni (vezi pct. 5.1).

#### Sugari prematuri (< 37 de săptămâni de gestație)

La sugarii prematuri, schema de imunizare recomandată constă din patru doze, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară la sugari constă din trei doze, cu prima doză administrată la vârsta de 2 luni și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză poate fi administrată chiar de la vârsta de șase săptămâni. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată între lunile 11 și 15 de viață (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### Sugari și copiii nevaccinați cu vârsta $\geq$ 7 luni

##### *Sugari cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 luni*

Două doze a câte 0,5 ml, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Administrarea unei a treia doze este recomandată în cel de-al doilea an de viață.

##### *Copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni*

Două doze a câte 0,5 ml, cu un interval de cel puțin 2 luni între doze (vezi pct. 5.1).

##### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani*

O singură doză, de 0,5 ml.

#### Schema de vaccinare cu Prevenar 13 pentru sugarii și copiii care au fost vaccinați anterior cu Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotipurile 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F și 23F)

Prevenar 13 conține aceleași 7 serotipuri incluse în Prevenar, utilizând aceeași proteină transportoare

CRM<sub>197</sub>.

La sugarii și copiii la care s-a inițiat schema de imunizare cu Prevenar se poate administra Prevenar 13 în orice moment al acestei scheme.

#### *Copii mici (12-59 luni) imunizați complet cu Prevenar (7-valent)*

Copiilor mici care sunt considerați imunizați complet cu Prevenar (7-valent) trebuie să li se administreze o doză de 0,5 ml Prevenar 13 pentru a obține răspuns imun la cele 6 serotipuri suplimentare. Această doză de Prevenar 13 trebuie administrată la cel puțin 8 săptămâni după ultima doză de Prevenar (7-valent) (vezi pct. 5.1).

#### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani*

Copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani li se poate administra o singură doză de Prevenar 13, dacă au fost vaccinați anterior cu una sau mai multe doze de Prevenar. Această doză de Prevenar 13 trebuie administrată la interval de cel puțin 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de Prevenar (7-valent) din schema de vaccinare (vezi pct. 5.1).

#### Adulți cu vârsta $\geq$ 18 ani și vârstnici

O singură doză.

Necesitatea revaccinării cu o nouă doză de Prevenar 13 nu a fost stabilită.

Indiferent de istoricul vaccinării anti-pneumococice, dacă se consideră necesară utilizarea vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent, Prevenar 13 va fi administrat primul (vezi pct. 4.5 și 5.1).

#### Grupe speciale de pacienți

La persoanele cu boli preexistente care predispun la afecțiuni pneumococice invazive (cum sunt siclemia sau infecția cu HIV), incluzând persoanele vaccinate anterior cu una sau mai multe doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent se poate administra cel puțin o doză de Prevenar 13 (vezi pct. 5.1).

La persoanele cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), schema de imunizare recomandată constă din patru doze de Prevenar 13, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară constă din trei doze, cu prima doză administrată la 3 până la 6 luni după TCSH și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia doză (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injecție intramusculară. Pentru sugari zonele de elecție sunt fața anterolaterală a coapsei (mușchiul vast lateral), iar pentru copii și adulți, mușchiul deltoid, la nivelul regiunii superioare a brațului.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1 sau la toxoidul difteric.

La fel ca în cazul altor vaccinuri, administrarea Prevenar 13 trebuie amânată în cazul subiecților cu boală febrilă acută severă. Pe de altă parte, prezența unei infecții minore, de exemplu o răceală, nu este un motiv de amânare a vaccinării.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prevenar 13 nu trebuie administrat pe cale intravasculară.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, este necesar ca tratamentul și supravegherea medicală adecvate să fie întotdeauna imediat disponibile, în eventualitatea evenimentelor anafilactice rare care pot să apară după administrarea vaccinului.

Acest vaccin nu trebuie administrat sub formă de injecție intramusculară la persoane cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecțiilor intramusculare, dar poate fi administrat pe cale subcutanată, dacă beneficiul potențial depășește în mod clar riscurile (vezi pct. 5.1).

Prevenar 13 protejează numai împotriva serotipurilor de *Streptococcus pneumoniae* incluse în vaccin și nu împotriva altor microorganisme care determină boli invazive, pneumonie sau otită medie. La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Prevenar 13 să nu protejeze toate persoanele la care se administrează vaccinul pentru boala pneumococică. Pentru cele mai recente informații epidemiologice disponibile în țara dumneavoastră, trebuie să consultați organizația națională relevantă.

Persoanele cu afectare a răspunsului imunitar, determinată fie de utilizarea tratamentelor imunosupresoare, fie de un efect genetic, fie de virusul imunodeficienței umane (HIV), fie de alte cauze, pot avea un răspuns scăzut al secreției de anticorpi la imunizarea activă.

Informațiile referitoare la siguranță și imunogenitate sunt disponibile pentru un număr limitat de persoane cu siclemie, infecție cu HIV sau cu transplant de celule stem hematopoietice (vezi pct. 5.1). Nu există informații referitoare la siguranța și imunogenitatea Prevenar 13 la persoane aparținând altor grupuri specifice cu status imunitar compromis (de exemplu, stări maligne sau sindrom nefrotic) și, ca urmare, vaccinarea trebuie avută în vedere în funcție de cazurile individuale.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

##### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

În cadrul studiilor clinice, Prevenar 13 a declanșat un răspuns imunitar la toate cele treisprezece serotipuri incluse în vaccin. Răspunsul imunitar față de serotipul 3, în urma administrării dozei de rapel, nu a fost mai mare decât cel constatat după seria de vaccinare la sugari; relevanța clinică a acestei constatări privind inducerea memoriei imunologice față de serotipul 3 nu este cunoscută (vezi pct. 5.1).

Proporțiile de respondenți cu anticorpi funcționali (titruri OPA  $\geq$  1:8) pentru serotipurile 1, 3 și 5 au fost mari. Cu toate acestea, mediile geometrice ale titrurilor OPA au fost mai mici comparativ cu cele ale anticorpilor îndreptați împotriva fiecăruia dintre celelalte serotipuri suplimentare incluse în vaccin; din punct de vedere al eficacității protecției, relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută (vezi pct. 5.1).

Date cu relevanță limitată au demonstrat faptul că Prevenar 7-valent (serie de vaccinare primară cu trei doze) induce un răspuns imunitar acceptabil la sugarii cu anemie falciformă, având un profil de siguranță similar celui observat la grupurile care nu prezintă risc ridicat (vezi pct. 5.1).

La copiii cu vârsta sub 2 ani trebuie să se administreze schema de vaccinare cu Prevenar 13 corespunzătoare vârstei (vezi pct. 4.2). Administrarea vaccinului pneumococic conjugat nu înlocuiește utilizarea vaccinurilor pneumococice polizaharidice 23-valente la copiii cu vârste  $\geq$  2 ani aflați în stări patologice (cum sunt anemia falciformă, asplenia, infecția cu HIV, copii cu boli cronice sau imunocompromiși) care implică, un risc mai mare de boală invazivă determinată de *Streptococcus pneumoniae*. Ori de câte ori se recomandă acest lucru, la copiii cu risc care au vârsta  $\geq$  24 luni și la

care s-a administrat deja seria de vaccinare cu Prevenar 13, trebuie să se utilizeze vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent. Intervalul dintre data administrării vaccinului pneumococic conjugat 13-valent (Prevenar 13) și cea a administrării vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent nu trebuie să fie mai mic de 8 săptămâni. Nu sunt disponibile date care să indice dacă administrarea vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent la copiii care nu au fost imunizați anterior sau la cei care au fost imunizați cu Prevenar 13 ar putea duce la scăderea răspunsului la dozele de Prevenar 13 administrate ulterior.

În cazul administrării unei scheme de imunizare primară la sugarii cu grad mare de prematuritate (născuți la  $\leq 28$  săptămâni de sarcină) și, în mod special, în cazul celor cu antecedente de imaturitate respiratorie, trebuie luat în considerare riscul potențial de apnee și este necesară monitorizarea funcției respiratorii timp de 48-72 de ore. Întrucât beneficiul vaccinării este mare la acest grup de sugari, vaccinarea nu trebuie anulată sau întârziată.

Pentru serotipurile incluse în vaccin, se anticipează ca protecția împotriva otitei medii să fie mai mică comparativ cu cea împotriva bolii invazive. Întrucât otita medie este determinată de multe organisme, altele decât serotipurile pneumococice incluse în vaccin, este de așteptat ca protecția împotriva tuturor formelor de otită medie să fie mică (vezi pct. 5.1).

Când Prevenar 13 este administrat concomitent cu Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), frecvența reacțiilor febrile este similară cu cea observată în cazul administrării concomitente a Prevenar (7-valent) și Infanrix hexa (vezi pct. 4.8). S-au observat raportări mai frecvente de convulsii (cu sau fără febră) și de episoade de hipotonie-hiporeactivitate (EHH) după administrarea concomitentă de Prevenar 13 și Infanrix hexa (vezi pct. 4.8).

La copiii cu tulburări convulsivante sau cu antecedente de convulsii febrile și la toți copiii cărora li se administrează Prevenar 13 concomitent cu vaccinul celular împotriva tusei convulsive, inițierea tratamentului antipiretic trebuie efectuată în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri antigenice (fie sub formă de vaccin monovalent fie sub formă de asociere de vaccinuri): anti-difteric, anti-tetanoș, acelular sau cu celule integrale împotriva tusei convulsive, anti-*Haemophilus influenzae* de tip b, anti-poliomielitic inactivat, anti-hepatită B (vezi pct. 4.4 pentru recomandări în cazul administrării Infanrix hexa), anti-meningococic serogrup C, anti-rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă și vaccin împotriva rotavirusului.

Între lunile 12-23, Prevenar 13 poate fi administrat, de asemenea, concomitent cu vaccinul anti-meningococic polizaharidic conjugat cu anatoxină tetanică serogrupurile A, C, W și Y, la copiii la care s-a administrat în mod corespunzător seria de vaccinare primară cu Prevenar 13 (în conformitate cu recomandările locale).

Datele provenite dintr-un studiu clinic efectuat după punerea pe piață, evaluând impactul utilizării profilactice a antipireticelor (ibuprofen și paracetamol) asupra răspunsului imun la Prevenar 13, sugerează faptul că administrarea concomitentă a paracetamolului sau în aceeași zi cu vaccinarea poate reduce răspunsul imun la Prevenar 13, după utilizarea schemei de vaccinare la sugar. Răspunsurile în cazul administrării dozei de rapel la 12 luni nu au fost influențate. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei observații.

##### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

În prezent nu există date disponibile privind administrarea concomitentă cu alte vaccinuri.

### Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani

Nu există date disponibile privind utilizarea concomitentă cu alte vaccinuri.

### Adulți cu vârsta de 50 ani și peste

Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu vaccinul sezonier antigripal inactivat trivalent (VTI).

În cadrul a două studii desfășurate la pacienți adulți cu vârsta de 50-59 ani și de 65 ani sau mai mult, s-a demonstrat că Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu vaccinul sezonier antigripal inactivat trivalent (VTI). Răspunsul la administrarea celor trei antigene ale VTI a fost comparabil atunci când VTI a fost administrat singur sau concomitent cu Prevenar 13.

Când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu VTI, răspunsul imun la Prevenar 13 a fost mai mic decât atunci când Prevenar 13 a fost administrat singur. Cu toate acestea, nu a existat un impact pe termen lung asupra concentrațiilor anticorpilor circulanți.

Într-un al treilea studiu efectuat la pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 50 și 93 ani s-a demonstrat că Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu vaccinul sezonier antigripal inactivat tetravalent (VGT). Răspunsurile imune la toate cele patru tulpini ale VGT au fost non-inferioare atunci când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu VGT, comparativ cu situația în care VGT a fost administrat singur.

Răspunsurile imune la Prevenar 13 au fost non-inferioare atunci când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu VGT, comparativ cu situația în care Prevenar 13 a fost administrat singur. La fel ca în cazul administrării concomitente cu vaccinuri trivalente, răspunsurile imune la unele serotipuri pneumococice au fost mai mici atunci când ambele vaccinuri au fost administrate concomitent.

Utilizarea concomitentă cu alte vaccinuri nu a fost investigată.

Întotdeauna, diferitele vaccinuri injectabile trebuie administrate în locuri diferite de vaccinare.

Administrarea concomitentă a Prevenar 13 și a vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent nu a fost studiată. În cadrul studiilor clinice, atunci când Prevenar 13 a fost administrat la 1 an după vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, răspunsul imun a fost mai mic comparativ cu situația în care Prevenar 13 a fost administrat unor subiecți care nu au fost imunizați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent. Semnificația clinică a acestui fapt este necunoscută.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea vaccinului pneumococic 13-valent conjugat la gravide. De aceea, utilizarea Prevenar 13 trebuie evitată în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vaccinul pneumococic 13-valent conjugat se elimină în laptele uman.

### Fertilitatea

Studiile la animale nu evidențiază efecte nocive directe sau indirecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Prevenar 13 nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8, „Reacții adverse”, pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Analiza frecvențelor de raportare după punerea pe piață sugerează un risc potențial crescut de convulsii, cu sau fără febră și de episoade de hipotonie-hiporeactivitate (EHH) la compararea grupurilor care au raportat utilizarea Prevenar 13 concomitent cu Infanrix hexa, față de cei care au raportat doar utilizarea Prevenar 13.

În această secțiune sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe clase de aparate, sisteme și organe raportate în timpul studiilor clinice precum și după punerea pe piață, pentru toate grupele de vârstă, în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

Gradul de siguranță al vaccinului a fost evaluat în cadrul studiilor clinice controlate în care au fost administrate 14267 de doze la 4429 de sugari sănătoși, începând de la vârsta de 6 săptămâni pentru prima vaccinare și de la vârsta de 11-16 luni pentru doza de rapel. În toate studiile clinice desfășurate la sugari, Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu vaccinurile pediatrice de rutină (vezi pct. 4.5).

De asemenea, a fost evaluat gradul de siguranță în cazul administrării la 354 copii nevaccinați anterior (cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 5 ani).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani au fost reacțiile la locul de vaccinare, febra, iritabilitatea, scăderea apetitului alimentar și creșterea și/sau scăderea duratei de somn.

Într-un studiu clinic efectuat la sugari vaccinați la 2, 3 și 4 luni a fost raportată febră  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , cu frecvență mai mare la sugarii cărora li s-a administrat Prevenar (7-valent) concomitent cu Infanrix hexa (28,3% până la 42,3%), comparativ cu sugarii cărora li s-a administrat doar Infanrix hexa (15,6% până la 23,1%). După o doză de rapel administrată între vârsta de 12 și 15 luni, febra  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  a fost raportată la 50,0% dintre sugarii cărora li s-a administrat Prevenar (7-valent) concomitent cu Infanrix hexa, comparativ cu 33,6% dintre sugarii cărora li s-a administrat doar Infanrix hexa. Aceste reacții au fost în cea mai mare parte moderate (febră mai mică de  $39^{\circ}\text{C}$  sau febră cu valoarea de  $39^{\circ}\text{C}$ ) și tranzitorii.

În timpul schemei de vaccinare primare cu Prevenar 13, a fost observată o creștere a frecvenței reacțiilor la locul de vaccinare la copiii cu vârsta mai mare de 12 luni, comparativ cu incidența observată la sugari.

##### *Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice*

În studiile clinice, profilul de siguranță al Prevenar 13 a fost similar cu cel al Prevenar. Următoarele frecvențe se bazează pe reacțiile adverse evaluate în cadrul studiilor clinice cu Prevenar 13:

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate, incluzând edem facial, dispnee, bronhospasm.



### Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: convulsii (incluzând convulsii febrile)

Rare: episod hipotonic-hiporeactiv

### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: apetit alimentar scăzut

Frecvente: vărsături, diaree

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate tranzitorii

Mai puțin frecvente: urticarie sau erupții de tip urticarian

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: febră, iritabilitate, orice eritem apărut la locul de vaccinare, indurație/tumefiere sau durere/sensibilitate, somnolență, somn de slabă calitate  
Eritem la locul de vaccinare sau indurație/tumefiere de 2,5 cm–7,0 cm (după doza de rapel și la copii mai mari [cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani])

Frecvente: febră > 39°C, afectare a mișcărilor la locul de vaccinare (din cauza durerii), eritem la locul de vaccinare sau indurație/tumefiere de 2,5 cm–7,0 cm (după schema de vaccinare pentru sugar)

Mai puțin frecvente: eritem la locul de vaccinare, indurație/tumefiere > 7,0 cm, plâns

### *Reacții adverse raportate după punerea pe piață a Prevenar 13*

Cu toate că reacțiile adverse menționate mai jos nu au fost observate în cadrul studiilor clinice cu Prevenar 13 la sugari și copii, acestea sunt considerate ca fiind reacții adverse la Prevenar 13, deoarece au fost raportate după punerea sa pe piață. Deoarece aceste reacții provin din raportări spontane, frecvențele nu au putut fi determinate și sunt considerate ca având frecvență necunoscută.

### Tulburări hematologice și limfatice

limfadenopatie (localizată în regiunea locului de vaccinare)

### Tulburări ale sistemului imunitar

reacție anafilactică/anafilactoidă, incluzând șoc, angioedem

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

eritem polimorf

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

urticarie la locul de vaccinare, dermatită la locul de vaccinare, prurit la locul de vaccinare, eritem facial tranzitoriu

### Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Apnee la nou-născuții prematuri cu vârstă foarte mică (născuți la  $\leq 28$  săptămâni de sarcină) (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Gradul de siguranță a fost evaluat la 592 de copii și adolescenți (294 de copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, imunizați anterior cu cel puțin o doză de Prevenar și la 298 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cărora nu li s-a administrat vaccin pneumococic).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani au fost:

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: apetit alimentar scăzut

Frecvente: vărsături, diaree

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate tranzitorii; urticarie sau erupții de tip urticarian

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: iritabilitate; orice eritem apărut la locul de vaccinare; indurație/tumefiere sau durere/sensibilitate; somnolență; somn de slabă calitate;

Frecvente: sensibilitate la locul de vaccinare (incluzând afectare a mișcărilor)  
febră

De asemenea, alte reacții adverse observate anterior la sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani pot fi aplicabile la acest grup de vârstă, dar nu au fost observate în acest studiu, posibil din cauza numărului redus al celor incluși în studiu.

### Informații suplimentare pentru grupele speciale de pacienți:

Copiii și adolescenții cu siclemie, infecție cu HIV sau cu transplant de celule stem hematopoietice au avut frecvențe similare ale reacțiilor adverse, cu excepția faptului că cefaleea, vărsăturile, diareea, febra, oboseala, artralgiile și mialgiile au fost foarte frecvente.

### Adulți cu vârsta $\geq 18$ ani și vârstnici

Siguranța a fost evaluată în 7 studii clinice care au inclus 91593 pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 101 ani. Prevenar 13 a fost administrat la 48806 pacienți adulți, 2616 (5,4%) cu vârsta cuprinsă între 50 și 64 ani și 45291 (92,8%) cu vârsta de 65 ani sau mai mult. Unul din cele 7 studii a inclus un grup de adulți (n=899) cu vârste cuprinse între 18 și 49 ani, cărora li s-a administrat Prevenar 13 și care nu mai fuseseră vaccinați anterior cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. 1916 dintre pacienții cărora li s-a administrat Prevenar 13 au fost vaccinați anterior cu vaccinul-

pneumococic polizaharidic 23-valent, cu cel puțin 3 ani înaintea vaccinării din cadrul studiului, iar 46890 pacienți nu au fost vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent.

O tendință către o frecvență mai mică a reacțiilor adverse a fost asociată cu vârsta mai înaintată; adulții cu vârsta > 65 de ani au raportat mai puține reacții adverse decât adulții mai tineri (indiferent de statusul anterior al vaccinării anti-pneumococice), cele mai frecvente reacții adverse înregistrându-se în general la adulții mai tineri, cu vârste cuprinse între 18 și 29 ani.

În general, categoriile de frecvență au fost similare în cazul tuturor grupelor de vârstă, cu excepția vărsăturilor, care au fost foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ) la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani și frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) la toate celelalte grupe de vârstă, și a febrei, care a fost foarte frecventă la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani și frecventă la toate celelalte grupe de vârstă. Durerea/sensibilitatea severă la locul de vaccinare și limitarea severă a mișcărilor mâinii au fost foarte frecvente la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani și frecvente la toate celelalte grupe de vârstă.

#### *Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice*

Raportările cu privire la reacțiile locale și evenimentele sistemice au fost solicitate zilnic, după fiecare vaccinare, timp de 14 zile în cadrul a 6 studii și timp de 7 zile în cadrul celui alt studiu. Următoarele frecvențe se bazează pe reacțiile adverse evaluate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Prevenar 13 la adulți:

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: scădere a apetitului alimentar

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: diaree; vărsături (la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani)

Frecvente: vărsături (la adulți cu vârsta de 50 ani și peste)

Mai puțin frecvente: greață

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate, incluzând edem facial, dispnee, bronhospasm.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: erupții cutanate tranzitorii

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: frison, stare de oboseală, eritem apărut la locul de vaccinare, indurație/tumefiere sau durere/sensibilitate (durere/sensibilitate severă la locul de vaccinare a fost foarte frecventă la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani), limitare a mișcărilor mâinii (limitarea severă a mișcărilor mâinii a fost foarte frecventă la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani)

Frecvente: febră (foarte frecventă la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani)

Mai puțin frecvente: limfadenopatie localizată la nivelul regiunii locului de vaccinare

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: artralgie, mialgie

În general, nu au existat diferențe semnificative ale frecvenței reacțiilor adverse atunci când Prevenar 13 a fost administrat adulților care au fost vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic.

#### *Informații suplimentare pentru grupele speciale de pacienți:*

Adulții cu infecție HIV au avut frecvențe similare ale reacțiilor adverse, cu excepția faptului că febra și vărsăturile au fost foarte frecvente și greața frecventă.

Adulții cu transplant de celule stem hematopoietice au avut frecvențe similare ale reacțiilor adverse, cu excepția faptului că febra și vărsăturile au fost foarte frecvente.

Frecvențe mai mari ale unor reacții sistemice au fost observate atunci când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu vaccinul antigripal inactivat trivalent (VTI) comparativ cu administrarea doar a VTI (cefalee, frison, erupții cutanate, scădere a apetitului alimentar, artralgie și mialgie) sau doar a Prevenar 13 (cefalee, stare de oboseală, frison, scădere a apetitului alimentar și artralgie).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Supradozajul cu Prevenar 13 este improbabil, datorită formei de prezentare a acestuia, în seringă preumplută. Cu toate acestea, la sugari și copii au fost raportate cazuri de supradozaj cu Prevenar 13, definite prin administrarea dozelor ulterioare la intervale de timp mai mici decât cele recomandate. În general, evenimentele adverse raportate în caz de supradozaj sunt asemănătoare celor raportate în cazul administrării dozelor de Prevenar 13, conform schemelor de vaccinare pediatrică recomandate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri pneumococice, codul ATC: J07AL02

Prevenar 13 conține cele 7 polizaharide capsulare pneumococice incluse în Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus 6 polizaharide suplimentare (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), toate conjugate cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub>.

#### Gravitatea bolii

*Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani*

Conform programului de supraveghere serotipală în Europa, efectuat înainte de introducerea Prevenar, se estimează că Prevenar 13 acoperă 73-100% (în funcție de țară) dintre serotipurile care determină boala pneumococică invazivă (BPI) la copiii cu vârsta sub 5 ani. La această grupă de vârstă,

serotipurile 1, 3, 5, 6A, 7F și 19A sunt responsabile pentru un procent cuprins între 15,6% și 59,7% din cazurile de boală invazivă, în funcție de țară, perioada de timp studiată și utilizarea Prevenar.

Otita medie acută (OMA) este o boală frecventă în copilărie, cu diverse etiologii. Bacteriile pot fi responsabile pentru 60-70% din episoadele clinice de OMA. Infecția cu *S. pneumoniae* este una din cele mai frecvente etiologii de OMA bacteriană în întreaga lume.

Se estimează că Prevenar 13 acoperă peste 90% dintre serotipurile care cauzează BPI rezistentă la terapie antimicrobiană.

#### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani*

Incidența bolii pneumococice la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani este redusă, totuși există un risc crescut de morbiditate și mortalitate la cei cu co-morbidități existente.

#### *Adulți cu vârsta $\geq 18$ ani și vârstnici*

Pneumonia este cea mai frecventă formă de prezentare clinică a bolii pneumococice la adulți.

Incidența raportată a pneumoniei dobândite în comunitate (PDC) și a BPI în Europa variază în funcție de țară, crește cu vârsta începând de la 50 de ani și atinge valorile maxime la indivizii cu vârsta  $\geq 65$  ani. *S. pneumoniae* este cea mai frecventă cauză a PDC, estimându-se a fi responsabil de aproximativ 30% din toate cazurile de PDC care necesită spitalizare la adulții din țările dezvoltate.

Cele mai frecvente manifestări ale BPI la adulți sunt pneumonia cu bacteriemie (aproximativ 80% din BPI la adulți), bacteriemia fără localizare și meningita. Pe baza datelor de supraveghere după introducerea Prevenar, dar înainte de introducerea Prevenar 13 în programele de vaccinare din perioada copilăriei, serotipurile pneumococice din Prevenar 13 pot fi responsabile pentru cel puțin 50 – 76% (în funcție de țară) dintre BPI la adulți.

De asemenea, riscul de PDC și de BPI la adulți crește în funcție de afecțiunile medicale preexistente, în mod special asplenie anatomică sau funcțională, diabet zaharat, astm bronșic, afecțiuni cardiovasculare, pulmonare, renale sau hepatice cronice și este cel mai ridicat la cei cu imunosupresie, cum sunt cei cu afecțiuni hematologice maligne sau cu infecție cu HIV.

#### Studii clinice privind imunogenitatea Prevenar 13 la sugari, copii și adolescenți

Eficacitatea Prevenar 13 în protecția împotriva BPI nu a fost studiată. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), evaluarea eficacității posibile împotriva BPI la sugari și copii s-a bazat pe o comparație a răspunsurilor imune la cele șapte serotipuri comune între Prevenar 13 și Prevenar, pentru care a fost demonstrată eficacitatea în ceea ce privește protecția (pentru eficacitatea Prevenar (7-valent) la sugari și copii, vezi mai jos). De asemenea, au fost măsurate răspunsurile imune la cele 6 serotipuri suplimentare.

#### Răspunsurile imune obținute la schema de vaccinare primară care cuprinde trei doze, la sugari

Au fost efectuate studii clinice într-o serie de țări europene și în S.U.A., utilizând un număr de scheme de vaccinare. Aceste studii au inclus două studii randomizate, de non-inferioritate (Germania utilizând schema primară de vaccinare la 2, 3, 4 luni [006] iar S.U.A. utilizând schema primară de vaccinare la 2, 4, 6 luni [004]). În aceste două studii, răspunsurile imune pneumococice au fost comparate utilizând un set de criterii de non-inferioritate, care au inclus: procentul de subiecți cu concentrație plasmatică a IgG specifice serotipului anti-polizaharidic  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  la o lună după schema primară de vaccinare și compararea mediei geometrice a concentrațiilor IgG (MGC determinată cu ajutorul ELISA); în plus, s-au comparat titrurile anticorpilor funcționali (OPA) la subiecții cărora li s-a administrat Prevenar 13 și Prevenar. Pentru cele șase serotipuri suplimentare, aceste valori au fost comparate cu

cel mai slab răspuns înregistrat în rândul tuturor celor șapte serotipuri comune, la pacienții la care s-a administrat Prevenar.

Datele comparative demonstrând non-inferioritatea răspunsului imun, provenite din studiul 006, pe baza proporției de sugari la care s-au atins concentrații plasmatice ale anticorpilor IgG anti-polizaharide  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , sunt prezentate în Tabelul 1. Rezultatele studiului 004 sunt similare. Non-inferioritatea Prevenar 13 (marginea inferioară ÎI 95% pentru diferența între grupuri în ceea ce privește procentul de respondenți la  $0,35 \mu\text{g/ml}$  a fost  $>-10\%$ ) a fost demonstrată pentru toate cele 7 serotipuri comune, cu excepția serotipului 6B în studiul 006 și a serotipurilor 6B și 9V în studiul 004, pentru care diferența în acest sens a fost mică. Toate cele șapte serotipuri comune au întrunit criteriile de non-inferioritate predefinite pentru MGC-urile IgG determinate cu ajutorul ELISA. Comparativ cu Prevenar, Prevenar 13 a indus concentrații plasmatice comparabile, deși puțin mai mici, ale anticorpilor pentru cele 7 serotipuri comune. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este cunoscută.

În studiul 006, criteriile de non-inferioritate au fost întrunit pentru cele 6 serotipuri suplimentare, pe baza proporției de sugari la care s-au atins concentrații plasmatice de anticorpi  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  și a comparării MGC-urilor IgG determinate cu ajutorul ELISA; pentru studiul 004, aceste criterii au fost întrunit pentru 5 din cele 6 serotipuri, excepție făcând serotipul 3. Pentru serotipul 3, procentul celor la care s-a administrat Prevenar 13 și au prezentat concentrații plasmatice ale IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  a fost de 98,2% (studiul 006) și de 63,5% (studiul 004).

<b>Tabelul 1: Comparare a proporției subiecților la care s-a atins o concentrație plasmatică a anticorpilor IgG anti-polizaharide pneumococice <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> după administrarea celei de a 3-a doze din seria de vaccinare pentru sugari – studiul 006</b>			
<b>Serotipuri</b>	<b>Prevenar 13 (%) (N=282-285)</b>	<b>Prevenar 7-valent (%) (N=277-279)</b>	<b>Diferență (ÎI 95%)</b>
<b>Serotipuri de Prevenar 7-valent</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
<b>Serotipuri suplimentare în Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)
* Serotipul din compoziția Prevenar care a prezentat cea mai scăzută rată de răspuns procentuală a fost 6B, în studiul 006 (87,1%).			

În studiile 004 și 006, Prevenar 13 a determinat formarea de anticorpi funcționali la toate cele 13 serotipuri incluse în vaccin. În cazul celor 7 serotipuri comune nu s-a constatat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește proporția subiecților cu titruri OPA  $\geq 1:8$ . Pentru fiecare din cele șapte serotipuri comune, la  $> 96\%$  și  $> 90\%$  dintre cei la care s-a administrat Prevenar 13 s-a atins un titru OPA  $\geq 1:8$  la o lună după schema de vaccinare primară în studiul 006 respectiv, în studiul 004.

Pentru fiecare din cele 6 serotipuri suplimentare, Prevenar 13 a indus titruri OPA  $\geq 1:8$  la 91,4% până la 100% dintre persoanele vaccinate la o lună după schema de vaccinare primară, în studiile 004/006. Mediile geometrice ale titrurilor anticorpilor funcționali (OPA) pentru serotipurile 1, 3 și 5 au fost mai mici decât titrurile anticorpilor îndreptați împotriva a fiecare dintre celelalte serotipuri

suplimentare; relevanța clinică a acestei constatări din punct de vedere al eficacității protecției nu este cunoscută.

#### Răspunsurile imune obținute la schema de vaccinare primară care cuprinde două doze la sugari

Imunogenicitatea după administrarea seriei de două doze la sugar a fost evaluată în cadrul a patru studii. Proporția sugarilor care au atins o valoare  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  a concentrației plasmatice ale IgG anti-polizaharide capsulare pneumococice, la o lună după administrarea celei de-a doua doze, s-a situat între 79,6% și 98,5% pentru 11 din cele 13 serotipuri incluse în vaccin. Proporții mai mici de sugari au atins acest prag al concentrației plasmatice de anticorpi pentru serotipul 6B (între 27,9% și 57,3%) și 23F (între 55,8% și 68,1%) în toate studiile în care s-a utilizat o schemă de vaccinare în lunile 2, 4, comparativ cu 58,4% pentru serotipul 6B și 68,6% pentru serotipul 23F într-un studiu în care s-a utilizat o schemă de vaccinare în lunile 3, 5. După doza de rapel, toate serotipurile din compoziția vaccinului, inclusiv 6B și 23F, au indus răspunsuri imune concordante cu cele obținute printr-o preimunizare adecvată, cu o schemă de vaccinare primară care cuprinde două doze. În cadrul unui studiu efectuat în Marea Britanie, răspunsurile prin producerea de anticorpi funcționali (OPA) au fost comparabile pentru toate serotipurile, inclusiv 6B și 23F, în grupurile de studiu tratate cu Prevenar și Prevenar 13, după schema de vaccinare primară la vârsta de două și patru luni și după doza de rapel la vârsta de 12 luni. În cazul celor la care s-a administrat Prevenar 13, proporția respondenților cu titru OPA  $\geq 1:8$  a fost de cel puțin 87% după schema de vaccinare la sugar și de cel puțin 93% după administrarea dozei de rapel. Mediile geometrice ale titrurilor OPA pentru serotipurile 1, 3 și 5 au fost mai mici decât titrurile anticorpilor îndreptați împotriva a fiecare dintre celelalte serotipuri suplimentare; relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

#### Răspunsurile la administrarea dozelor de rapel după schemele de vaccinare primare care cuprind două doze și trei doze la sugari

După administrarea dozei de rapel, concentrațiile plasmatice de anticorpi au crescut comparativ cu titrul anterior dozei de rapel, pentru toate cele 13 serotipuri. Concentrațiile plasmatice de anticorpi după administrarea dozei de rapel au fost mai mari pentru cele 12 serotipuri, comparativ cu cele obținute după administrarea seriei de vaccinare primară la sugar. Aceste observații concordă cu o preimunizare adecvată (inducerea memoriei imunologice). Răspunsul imun față de serotipul 3 în urma administrării dozei de rapel nu a fost mai mare comparativ cu cel constatat după schema de vaccinare la sugar; relevanța clinică a acestei constatări privind inducerea memoriei imunologice față de serotipul 3 nu este cunoscută.

Răspunsurile în anticorpi la dozele de rapel care au urmat schemei de vaccinare primară la sugar, formată din două doze, respectiv din trei doze, au fost comparabile pentru toate cele 13 serotipuri incluse în vaccin.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 5 ani, administrarea unor scheme de imunizare tardivă corespunzătoare vârstei (după cum este descris la pct. 4.2) a dus la obținerea unor titruri de anticorpi sub formă de IgG anti-polizaharide capsulare, pentru fiecare din cele 13 serotipuri, cel puțin comparabile cu cele obținute după administrarea schemei de vaccinare primară la sugar, formată din trei doze.

Persistența anticorpilor și memoria imunologică au fost testate într-un studiu efectuat la copii sănătoși cărora li s-a administrat o singură doză de Prevenar 13 la cel puțin 2 ani după ce au fost imunizați fie cu 4 doze de Prevenar, fie cu o serie de 3 doze de Prevenar urmată de administrarea de Prevenar 13 la vârsta de 12 luni, fie cu 4 doze de Prevenar 13.

O singură doză de Prevenar 13, administrată la copii cu vârsta aproximativă de 3,4 ani, indiferent de istoricul vaccinării cu Prevenar sau Prevenar 13, a determinat un răspuns robust al anticorpilor, atât pentru cele 7 serotipuri comune, cât și pentru cele 6 serotipuri suplimentare ale Prevenar 13.

Încă de la introducerea pe piață a Prevenar 7-valent în anul 2000, datele de supraveghere pentru boala pneumococică nu au evidențiat scăderea de-a lungul timpului a imunității dobândite prin administrarea Prevenar în perioada copilăriei.

### Sugari prematuri

Siguranța și imunogenicitatea Prevenar 13 administrat la vârsta de 2, 3, 4 și 12 luni au fost evaluate la aproximativ 100 de sugari născuți prematur (media vârstei gestaționale estimată [VGE] 31 săptămâni; interval 26 până la 36 săptămâni) și comparate cu cele pentru aproximativ 100 de sugari născuți la termen (media VGE 39 săptămâni; interval 37 până la 42 săptămâni).

Răspunsurile imune la sugarii prematuri și la cei născuți la termen au fost comparate utilizând proporția de subiecți care au obținut o concentrație plasmatică a anticorpilor IgG anti-polizaharide pneumococice  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  la 1 lună după schema de administrare la sugari, modalitatea utilizată pentru comparațiile de imunogenitate ale Prevenar 13 cu Prevenar fiind conform ghidurilor OMS.

În grupul de sugari prematuri, mai mult de 85% au obținut o concentrație plasmatică a anticorpilor IgG anti-polizaharide pneumococice  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  la 1 lună după efectuarea schemei de administrare la sugari, cu excepția serotipurilor 5 (71,7%), 6A (82,7%) și 6B (72,7%). Pentru aceste 3 serotipuri, proporția de respondenți dintre sugarii prematuri a fost semnificativ mai mică, comparativ cu sugarii născuți la termen. La aproximativ o lună după administrarea dozei de la vârsta de 12 luni, procentul subiecților din fiecare grup care au atins același prag al concentrației de anticorpi a fost  $>97\%$ , cu excepția serotipului 3 (71% la sugarii prematuri și 79% la sugarii născuți la termen). Nu se cunoaște dacă memoria imunologică la toate serotipurile este indusă la sugarii prematuri. În general, GMC ale IgG specifice serotipurilor au fost mai mici pentru sugarii prematuri, comparativ cu sugarii născuți la termen.

După efectuarea schemei de vaccinare la sugari, valorile GMT ale OPA au fost similare la sugarii prematuri, comparativ cu sugarii născuți la termen, cu excepția serotipului 5, pentru care valoarea a fost mai scăzută la sugarii prematuri. După administrarea dozei de la vârsta de 12 luni, valorile GMT ale OPA, comparativ cu cele obținute după efectuarea schemei de vaccinare la sugar, au fost similare sau mai scăzute pentru 4 serotipuri (4, 14, 18C și 19F) și au fost semnificativ statistic mai mari pentru 6 din 13 serotipuri (1, 3, 5, 7F, 9V și 19A) la sugarii prematuri, comparativ cu 10 din 13 serotipuri (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A și 23F) la sugarii născuți la termen.

### Copii (12-59 luni) imunizați complet cu Prevenar (7-valent)

După administrarea unei singure doze de Prevenar 13 la copii (12-59 luni) care sunt considerați complet imunizați cu Prevenar (7-valent) (o serie inițială de 2 sau 3 doze, urmată de rapel), procentul celor la care se ating concentrații plasmatică ale IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  și titruri ale OPA  $\geq 1:8$  a fost de cel puțin 90%. Cu toate acestea, 3 (serotipurile 1, 5 și 6A) din cele 6 serotipuri suplimentare au prezentat valori mai mici ale IgG GMC și ale OPA GMT, comparativ cu valorile observate la copii la care s-a efectuat cel puțin o vaccinare anterioară cu Prevenar 13. Relevanța clinică a valorilor mai scăzute ale GMC și ale GMT nu este cunoscută în prezent.

### Copii nevaccinați (12-23 luni)

Studiile efectuate la copii nevaccinați (12-23 luni) cu Prevenar (7-valent) au demonstrat că a fost suficientă utilizarea a 2 doze pentru a se atinge concentrații plasmatică ale IgG pentru serotipurile 6B și 23F similare celor induse de administrarea unei serii de 3 doze la sugar.

### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la 592 de copii și adolescenți sănătoși, incluzând pe cei cu astm bronșic (17,4%) care pot fi predispuși la infecția pneumococică, Prevenar 13 a indus răspuns imun la toate cele 13 serotipuri. S-a administrat o singură doză de Prevenar 13 la copii cu vârsta cuprinsă între



5 și 10 ani, vaccinați anterior cu cel puțin o doză de Prevenar și la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cărora nu li s-a administrat niciodată vaccin pneumococic.

Atât la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, cât și la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, răspunsul imun la Prevenar 13 a fost non-inferior față de răspunsul imun la Prevenar pentru cele 7 serotipuri comune și față de răspunsul imun la Prevenar 13 pentru cele 6 serotipuri suplimentare, comparativ cu răspunsul imun obținut după administrarea celei de a patra doze la sugarii vaccinați la vârsta de 2, 4, 6 și 12-15 luni; răspunsul imun a fost evaluat pe baza concentrației plasmatice a IgG.

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, media geometrică a titrurilor OPA (GMT) la o lună după vaccinare a fost non-inferioară față de mediile geometrice ale titrurilor OPA (GMT) în grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, pentru 12 din 13 serotipuri (cu excepția serotipului 3).

#### Răspunsul imun după administrarea subcutanată

Administrarea subcutanată a Prevenar 13 a fost evaluată într-un studiu non-comparativ, la 185 sugari și copii japonezi sănătoși, cărora li s-au administrat 4 doze la vârsta de 2 luni, 4 luni, 6 luni și între 12 și 15 luni. Studiul a demonstrat faptul că siguranța și imunogenitatea au fost, în general, comparabile cu observațiile efectuate în cadrul studiilor cu administrare intramusculară.

#### Eficiența Prevenar 13

##### *Boală pneumococică invazivă*

Datele publicate de Public Health England au arătat că, în Anglia și Țara Galilor, la patru ani după introducerea administrării Prevenar la sugar sub formă de schemă de vaccinare inițială cu două doze, cu o doză de rapel în al doilea an de viață, cu acoperire vaccinală de 94% s-a înregistrat o reducere de 98% (ÎÎ 95% 95; 99) a cazurilor de boală cauzate de cele 7 serotipuri conținute în compoziția vaccinului. Ulterior, la patru ani după trecerea la Prevenar 13, reducerea suplimentară a incidenței BPI cauzată de cele 7 serotipuri incluse în Prevenar s-a încadrat între 76%, la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani și 91% la copiii cu vârsta cuprinsă între 5-14 ani. Reducerile specifice serotipurilor pentru fiecare dintre cele 5 serotipuri suplimentare incluse în Prevenar 13 (nu s-au observat cazuri de BPI cu serotipul 5) pe grupe de vârstă sunt prezentate în Tabelul 2 și s-au încadrat între 68% (serotipul 3) și 100% (serotipul 6A) la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani. S-au observat reduceri semnificative ale incidenței și la grupele de vârstă mai mari, care nu au fost vaccinate cu Prevenar 13 (efect indirect).

<b>Tabelul 2: Numărul de cazuri și ratele de reducere a incidenței BPI specifice serotipurilor în 2013/14 comparativ cu 2008/09-2009/10 (2008/10), în funcție de vârstă, în Anglia și Țara Galilor</b>									
	<b>&lt;5 ani</b>			<b>5 - 64 ani</b>			<b>≥65 ani</b>		
	2008-10 <sup>s</sup>	2013/14 <sup>s</sup>	% Reducere incidență (ÎÎ 95%*)	2008-10 <sup>s</sup>	2013/14 <sup>s</sup>	% Reducere incidență (ÎÎ 95%*)	2008-10 <sup>s</sup>	2013/14 <sup>s</sup>	% Reducere incidență (ÎÎ 95%*)
<b>Serotipuri suplimentare acoperite de Prevenar 13</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**

**Tabelul 2: Numărul de cazuri și ratele de reducere a incidenței BPI specifice serotipurilor în 2013/14 comparativ cu 2008/09-2009/10 (2008/10), în funcție de vârstă, în Anglia și Țara Galilor**

	<5 ani			5 - 64 ani			≥65 ani		
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148 )	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**

§ Corectat pentru proporția eșantioanelor serotipate, lipsa datelor cu privire la vârstă, numitorul comparativ cu 2009/10 și tendința incidenței totale a bolii pneumococice invazive până în 2009/10 (după care nu s-a mai aplicat nicio corecție pentru tendința bolii).

\* ÎI 95% ajustat în creștere dintr-un interval Poisson bazat pe o supradispersie de 2,1 observat într-un model al datelor pentru toate cazurile de BPI pe 2000-06, pre-Prevenar.

\*\*  $p < 0,005$  pentru a acoperi 6A, unde  $p = 0,002$

### Otită medie (OM)

Impactul Prevenar 13 asupra OM a fost documentat într-un studiu publicat, care a fost efectuat în Israel, utilizând o schemă de vaccinare inițială cu 2 doze, urmată de administrarea unei doze de rapel în al doilea an de viață, în cadrul unui sistem de supraveghere activă a populației din Israel, care a inclus culturi din lichidul provenit din urechea medie, obținut prin timpanocenteză de la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani diagnosticați cu OM.

În urma introducerii Prevenar și, ulterior, a Prevenar 13, s-a înregistrat o reducere a incidenței OM de la 2,1 la 0,1 cazuri la 1000 copii (95%) pentru serotipurile din Prevenar plus serotipul 6A și o reducere a incidenței de la 0,9 la 0,1 cazuri la 1000 copii (89%) pentru serotipurile suplimentare 1, 3, 5, 7F și 19A din Prevenar 13. Incidența anuală globală a cazurilor de OM cu pneumococ a scăzut de la 9,6 la 2,1 cazuri la 1000 copii (78%) între iulie 2004 (înainte de introducerea Prevenar) și iunie 2013 (după introducerea Prevenar 13).

### Pneumonie

În cadrul unui studiu observațional multicentric efectuat în Franța, de comparare a perioadelor dinainte și după trecerea de la Prevenar la Prevenar 13, s-a înregistrat o reducere de 16% (2060 până la 1725 cazuri) a tuturor cazurilor de pneumonie dobândită în comunitate (PDC) consemnate în secțiile de urgență, la copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 15 ani. Reducerile au fost de 53% (167 până la 79 cazuri) ( $p < 0,001$ ) pentru cazurile de PDC cu pleurezie și de 63% (64 până la 24 cazuri) ( $p < 0,001$ ) pentru cazurile de PDC de etiologie pneumococică confirmată microbiologic. În al doilea an după introducerea Prevenar 13, numărul total de cazuri de PDC cauzate de cele 6 serotipuri suplimentare conținute în compoziția vaccinului incluse în Prevenar 13 a fost redus de la 27 la 7 izolate (74%).

Reducerea cazurilor de pneumonie de orice cauză a fost mai pronunțată în grupurile cu vârsta mai mică vaccinate, cu o scădere de 31,8% (757 până la 516 cazuri) în grupurile cu vârsta  $< 2$  ani și, respectiv, 16,6% (833 până la 695 cazuri) în grupurile cu vârsta cuprinsă între 2-5 ani. Incidența la copiii mai mari ( $> 5$  ani), predominant nevaccinați, nu s-a schimbat pe durata studiului.

În cadrul unui sistem de supraveghere continuă (2004 - 2013) pentru documentarea impactului Prevenar și, ulterior, al Prevenar 13 asupra PDC la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani din sudul Israelului cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare inițială cu 2 doze, cu o doză de rapel în al

doilea an de viață s-a înregistrat o reducere de 68% (ÎI 95% 73; 61) a vizitelor în regim ambulatoriu și de 32% (ÎI 95% 39; 22) a spitalizărilor pentru PDC alveolară în urma introducerii Prevenar 13, în comparație cu perioada dinainte de introducerea Prevenar.

#### Efectul asupra portajului rinofaringian

Într-un studiu de supraveghere epidemiologică desfășurat în Franța, la copiii diagnosticați cu otită medie acută au fost evaluate modificările în serotipurile identificate în portajul rinofaringian (RF), după introducerea Prevenar (7-valent) și, ulterior, a Prevenar 13. Prevenar 13 a redus semnificativ portajul RF al celor 6 serotipuri adiționale (și al serotipului 6C) per ansamblu și individual, pentru serotipurile 6C, 7F, 19A, comparativ cu Prevenar. O reducere a portajului a fost observată și pentru serotipul 3 (2,5% comparativ cu 1,1%;  $p=0,1$ ). Nu s-a observat portaj cu serotipurile 1 și 5.

Efectul vaccinurilor pneumococice conjugate asupra portajului rinofaringian a fost evaluat într-un studiu dublu-orb, randomizat, desfășurat în Israel, în cadrul căruia sugarii li s-a administrat fie Prevenar 13, fie Prevenar (7-valent), la vârsta de 2, 4, 6 și 12 luni. Prevenar 13 a redus semnificativ colonizarea rinofaringiană nou identificată cu cele 6 serotipuri adiționale (și cu serotipul 6C) per ansamblu și individual, pentru serotipurile 1, 6A, 6C, 7F, 19A, comparativ cu Prevenar. Nu s-a observat nicio reducere a serotipului 3, iar în cazul serotipului 5, colonizarea nu a fost suficient de frecventă pentru a evalua impactul. Pentru 6 din cele 7 serotipuri comune rămase, au fost observate incidențe similare ale colonizării RF la ambele grupuri vaccinate; în cazul serotipului 19F s-a observat o reducere semnificativă.

În acest studiu au fost documentate reducerile serotipurilor 19A, 19F și 6A ale *S. pneumoniae*, nesusceptibile la un număr de antibiotice. Reducerile au fost între 34% și 62%, în funcție de serotip și de antibiotic.

#### Eficacitatea protecției conferite de Prevenar (vaccin 7-valent) la sugari și copii

Eficacitatea Prevenar 7-valent a fost evaluată în cadrul a două studii majore – studiul Northern California Kaiser Permanente (NCKP) și studiul Finnish Otitis Media (FinOM). Ambele studii au fost randomizate, în regim dublu orb, cu control activ, în care sugarii au fost randomizați pentru a li se administra fie Prevenar, fie vaccin de control (pentru NCKP, vaccin anti-meningococic de serogrup C, conjugat cu CRM [MnCC]; pentru FinOM, vaccin anti-hepatită B), într-o serie formată din patru doze, administrate la vârsta de 2, 4, 6 și 12-15 luni. Rezultatele referitoare la eficacitate ale acestor studii (pentru boala pneumococică invazivă, pneumonie și otită medie acută) sunt prezentate mai jos (Tabelul 3).

<b>Tabelul 3: Sumarul rezultatelor de eficacitate pentru Prevenar 7-valent<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>EV<sup>2</sup></b>	<b>ÎI 95%</b>
NCKP: BPI cu serotipuri incluse în vaccin <sup>3</sup>	30,258	97%	85, 100
NCKP: Pneumonie manifestă clinic, cu radiografie toracică anormală	23,746	35%	4, 56
NCKP: Otită medie acută (OMA) <sup>4</sup>	23,746		
Total episoade		7%	4, 10
OMA recurentă (3 episoade în 6 luni sau 4 episoade în 1 an)		9%	3, 15
OMA recurentă (5 episoade în 6 luni sau 6 episoade în 1 an)		23%	7, 36
Amplasare tub pentru timpanostomie		20%	2, 35
FinOM: OMA	1,662		
Total episoade		6%	-4, 16
Toate OMA pneumococice		34%	21, 45
OMA cu serotipuri incluse în vaccin		57%	44, 67
<sup>1</sup> Per protocol			
<sup>2</sup> Eficacitatea vaccinului			
<sup>3</sup> între octombrie 1995 și 20 aprilie 1999			
<sup>4</sup> între octombrie 1995 și 30 aprilie 1998			

### Eficiența Prevenar (7-valent)

Eficiența (prin efect atât direct cât și indirect) a Prevenar 7-valent împotriva bolii pneumococice a fost evaluată în cadrul programelor de imunizare cu schema de vaccinare primară la sugar, formată atât din două cât și din trei doze, fiecare urmate de doze de rapel (Tabelul 4). În urma utilizării pe scară largă a Prevenar, incidența BPI a fost redusă în mod consistent și substanțial.

În Marea Britanie, utilizând metoda de screening, valorile estimate ale eficienței specifice pentru fiecare serotip pentru schema de vaccinare cu două doze la vârsta sub 1 an au fost de 66% (-29, 91%) și 100% (25, 100%) pentru serotipurile 6B respectiv, 23F.

<b>Tabelul 4. Sumarul rezultatelor de eficiență pentru Prevenar 7-valent, în cazul bolii pneumococice invazive</b>			
<b>Țara (anul introducerii)</b>	<b>Schemă recomandată</b>	<b>Remiterea bolii, %</b>	<b>ÎI 95%</b>
Marea Britanie (Anglia și Țara Galilor) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 luni	<u>Serotipurile din vaccin:</u> Două doze sub vârsta de 1 an: 85%	49, 95%
SUA (2000)	2, 4, 6, +12 - 15 luni	Serotipurile din vaccin: 98% Toate serotipurile: 77%	97, 99% 73, 79%
Copii < 5 <sup>2</sup>		Serotipurile din vaccin: 76% Toate serotipurile: 38%	NC NC
Persoane ≥ 65 <sup>3</sup>		Toate serotipurile: 73% <u>Serotipurile din vaccin:</u> 99% pentru seria formată din 2 doze la sugar 100% pentru schema completată	NC 92, 100% 82, 100%
Canada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 luni		

<sup>1</sup>Copii cu vârsta < 2 ani. Eficiența calculată a vaccinului conform datelor din iunie 2008 (metoda Broome)  
<sup>2</sup>Date din 2005  
<sup>3</sup>Date din 2004  
<sup>4</sup>Copii cu vârsta < 5 ani. Între ianuarie 2005 și decembrie 2007. Eficiența completă pentru schema de rutină 2+1 nu este încă disponibilă

### *Otită medie acută*

De la introducerea Prevenar într-un program național de imunizare, eficiența acestuia în cadrul unei scheme 3+1 a fost observată și în cazul otitei medii acute și al pneumoniei. Conform unei evaluări retrospective asupra unei baze de date de mari dimensiuni, pentru asigurări de sănătate, din SUA, vizitele medicale cauzate de OMA s-au redus cu 42,7% (ÎI 95%, 42,4-43,1%) iar prescripțiile pentru OMA cu 41,9% la copiii cu vârsta sub 2 ani, comparativ cu un moment inițial de dinainte de autorizare (2004 față de 1997-99). Conform unei analize similare, spitalizările și vizitele medicale în ambulatoriu, pentru pneumonia de orice cauză, s-au redus cu 52,4% respectiv, 41,1%. Pentru evenimentele identificate în mod specific ca pneumonie pneumococică, reducerea observată a spitalizărilor și vizitelor medicale în ambulatoriu a fost de 57,6% respectiv, 46,9%, la copiii cu vârsta sub 2 ani, comparativ cu un moment inițial de dinainte de autorizare (2004 față de 1997-99). Cu toate că nu poate fi dedusă o relație directă de tip cauză-efect pe baza acestui tip de analize observaționale, aceste constatări sugerează faptul că Prevenar joacă un rol important în reducerea încărcării patologice determinate de afectarea mucoaselor (OMA și pneumonie) în populația țintă.

## Studiu de eficacitate la adulții cu vârsta de 65 ani și peste

Eficacitatea împotriva PDC și a BPI cu un pneumococ din tipurile vaccinale (TV) a fost evaluată în cadrul unui studiu de amploare randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – Studiu privind imunizarea împotriva pneumoniei dobândite în comunitate la adulți, CAPiTA), desfășurat în Olanda. La 84496 subiecți cu vârsta de 65 ani și peste s-a administrat o doză unică de vaccin Prevenar 13 sau placebo, într-un raport de randomizare de 1:1.

Studiul CAPiTA a înrolat voluntari cu vârsta de 65 de ani și peste, ale căror caracteristici demografice și de sănătate pot să difere de cele ale persoanelor care intenționează să se vaccineze.

Un prim episod de pneumonie confirmată prin radiografie toracică ce a necesitat spitalizare a fost identificat la aproximativ 2% din această populație (n=1814 subiecți), dintre care 329 cazuri au fost de PDC pneumococică confirmată și 182 cazuri au fost de PDC cu un pneumococ din TV la populația conform protocolului și cea cu intenție de tratament modificată (IDTm).

Eficacitatea a fost demonstrată pentru criteriile de evaluare primare și secundare, la populația conform protocolului (Tabelul 5).

<b>Tabelul 5: Eficacitatea vaccinului (EV) pentru criteriile de evaluare primare și secundare din studiul CAPiTA (la populația conform protocolului)</b>					
<b>Criteriu de evaluare a eficacității</b>	<b>Cazuri</b>			<b>EV (%) (ÎÎ 95,2%)</b>	<b>Valoarea p</b>
	<b>Total</b>	<b>Grupul Prevenar 13</b>	<b>Grupul placebo</b>		
<i>Criteriu primar de evaluare</i>					
<b>Primul episod de PDC confirmată cu un pneumococ din TV</b>	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Criterii secundare de evaluare</i>					
<b>Primul episod de PDC confirmată FB/NI<sup>1</sup> cu un pneumococ din tipurile vaccinale</b>	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
<b>Primul episod de BPI-TV<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005

<sup>1</sup>FB/NI – fără bacteriemie/neinvazivă  
<sup>2</sup>BPI-TV –boala pneumococică invazivă cu un pneumococ din tipurile vaccinale

Durata eficacității protecției împotriva unui prim episod de PDC cu un pneumococ din TV, PDC FB/NI cu un pneumococ din TV și BPI-TV s-a extins pe întreaga perioadă de 4 ani a studiului.

Studiul nu a fost proiectat pentru demonstrarea eficacității în subgrupuri, iar numărul de subiecți cu vârsta de 85 de ani și peste nu a fost suficient pentru a demonstra eficacitatea în cadrul acestui grup de vârstă.

O analiză *post-hoc* a fost utilizată pentru a estima următoarele rezultate de sănătate publică față de PDC clinică (așa cum este definită în studiul CAPiTA, și pe baza constatărilor clinice, independent de infiltratul radiologic sau confirmarea etiologică): eficacitatea vaccinului (EV), rata de reducere a incidenței (RRI) și numărul necesar pentru vaccinare (NNV) (Tabelul 6).

RRI, denumită și incidența bolii prevenibilă prin vaccinare, este numărul de cazuri de boală prevenibilă prin vaccinare per 100.000 persoană-ani de observație.

În Tabelul 6, NNV este o măsură care cuantifică numărul de persoane care trebuie să fie vaccinate pentru a preveni un caz clinic de PDC.

<b>Tabelul 6: Eficacitatea vaccinului (EV) împotriva PDC clinică*</b>							
	Episoade		Eficacitatea vaccinului <sup>1</sup> % (ÎÎ 95%) (valoarea p unilaterală)	Incidența per 100.000 persoană-ani de observație (PAO)		Rata de reducere a incidenței <sup>2</sup> (ÎÎ 95%)	Numărul necesar pentru vaccinare <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analiza tuturor episoadelor	1375	1495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Analiza primului episod	1126	1214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

\* Pacienți cu cel puțin 2 dintre următoarele: tuse, spută purulentă, temperatura >38°C sau <36,1°C; pneumonie (constatări auscultatorii); leucocitoză; valoarea proteinei C reactive >3 ori limita superioară a normalului; hipoxemie cu o presiune parțială a oxigenului <60 mm Hg în timp ce respiră aer ambiental.

<sup>1</sup> Pentru a calcula EV a fost utilizat un model de regresie Poisson cu efecte aleatorii.

<sup>2</sup> Per 100.000 persoană-ani de observație. RRI este calculată ca incidența în cadrul grupului placebo minus incidența în cadrul grupului cu vaccinare, și a fost echivalentă matematic cu EV × incidența în cadrul grupului placebo.

<sup>3</sup> Pe baza unei proiecții cu durata de 5 ani. NNV nu este o rată, dar în schimb indică numărul de cazuri prevenite pentru un număr dat de persoane vaccinate. NNV încorporează, de asemenea, durata studiului sau durata de protecție și este calculat ca 1 împărțit la produsul dintre RRI și durata de protecție (sau durata studiului) (=1/(RRI × durata).

### Studii de imunogenicitate la adulți cu vârsta ≥ 18 ani și vârstnici

La adulți, nu au fost definite praguri ale concentrațiilor plasmatice ale IgG anti-polizaharide capsulare pneumococice specifice unui serotip și asociate cu protecție. În toate studiile clinice pivot, pentru evaluarea eficacității potențiale împotriva bolilor pneumococice invazive și a pneumoniei, a fost utilizată proba opsono-fagocitozei (OPA), un test surrogat, cu specificitate de serotip. A fost calculată media geometrică a titrurilor OPA (GMT), determinate la 1 lună după fiecare vaccinare. Titrurile OPA sunt exprimate ca reciproca celor mai mari valori ale diluțiilor serice care reduc cu cel puțin 50% supraviețuirea pneumococilor.

Studiile pivot efectuate cu Prevenar 13 au fost proiectate să demonstreze că răspunsurile OPA cu anticorpi funcționali sunt non-inferioare pentru cele 13 serotipuri, iar pentru unele serotipuri sunt chiar superioare celor 12 serotipuri comune cu cele din vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], la o lună după administrarea vaccinului. Răspunsul la serotipul 6A, care este specific Prevenar 13, a fost demonstrat prin creșterea de 4 ori a titrurilor OPA specifice față de nivelurile dinaintea imunizării.

În Europa și SUA au fost efectuate cinci studii clinice pentru evaluarea imunogenicității Prevenar 13 la diferite grupe de vârstă, care au variat de la 18-95 ani. Studiile clinice cu Prevenar 13 pun în prezent la dispoziție date care demonstrează imunogenicitatea la adulții cu vârsta de 18 ani și peste, incluzând adulții cu vârsta de 65 ani și peste care au fost vaccinați anterior cu una sau mai multe doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent cu 5 ani înaintea înrolării în studiu. Fiecare studiu a inclus adulți sănătoși și adulți imuno-competenți cu afecțiuni pre-existente stabile, cunoscute ca predispozante pentru infecția pneumococică (de exemplu, boală cardiovasculară cronică, boală pulmonară cronică incluzând astmul bronșic, boli renale și diabet zaharat, boală hepatică cronică, inclusiv hepatita alcoolică) și adulți cu factori de risc cum sunt fumatul și abuzul de alcool etilic.

Imunogenicitatea și siguranța Prevenar 13 au fost demonstrate la adulții cu vârsta de 18 ani și peste, inclusiv la cei care au fost vaccinați anterior cu un vaccin pneumococic polizaharidic.

*Adulți nevaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent*

Într-un studiu comparativ direct desfășurat la adulți cu vârsta cuprinsă între 60-64 ani, subiecților li s-a administrat o doză unică de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. În același studiu, la un alt grup de adulți cu vârsta cuprinsă între 50-59 ani și la un alt grup de adulți cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani s-a administrat o doză unică de Prevenar 13.

Tabelul 7 compară valorile GMT OPA la 1 lună după administrare, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent și la cei cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13.

<b>Tabel 7: valorile GMT OPA la 1 lună după administrare, la pacienți cu vârsta de 60-64 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23) și la cei cu vârsta de 50-59 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13<sup>a,b,c</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13 față de</b>	
	<b>50-59 ani</b>	<b>60-64 ani</b>	<b>60-64 ani</b>	<b>50-59 ani față de</b>		<b>PPSV23,</b>	
	<b>N=350-384</b>	<b>N=359-404</b>	<b>N=367-402</b>	<b>60-64 ani</b>		<b>60-64 ani</b>	
<b>Serotip</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(ÎÎ 95%)</b>	<b>GMR</b>	<b>(ÎÎ 95%)</b>
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>a</sup> Non-inferioritatea a fost definită ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 0,5.  
<sup>b</sup> Răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 1.  
<sup>c</sup> Pentru serotipul 6A<sup>†</sup>, care este specific pentru Prevenar 13, răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 2.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani, valorile GMT ale OPA pentru Prevenar 13 au fost non-inferioare valorilor GMT ale OPA obținute pentru vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, pentru cele douăsprezece serotipuri comune celor două vaccinuri. Pentru 9 serotipuri, s-a evidențiat că titrurile OPA sunt semnificativ statistic mai mari la pacienții la care s-a administrat Prevenar 13.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani, valorile GMT ale OPA pentru toate cele 13 serotipuri ale Prevenar 13 au fost non-inferioare răspunsurilor la Prevenar 13 la adulții cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani. Pentru 9 serotipuri, răspunsurile imune au fost în funcție de vârstă, adulții din grupa de vârstă 50-59 ani având un răspuns semnificativ statistic mai mare decât cel al adulților din grupa de vârstă 60-64 ani.

La toți adulții cu vârsta  $\geq 50$  ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13, titrurile OPA pentru serotipul 6A au fost semnificativ mai mari decât la adulții cu vârsta  $\geq 60$  ani la care s-a administrat o doză unică de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent.

La un an după vaccinarea cu Prevenar 13 titrurile OPA au scăzut comparativ cu cele înregistrate la o lună după vaccinare; cu toate acestea titrurile OPA pentru toate serotipurile au rămas mai mari decât cele de la momentul inițial.

	Nivelurile OPA GMT la momentul inițial	Nivelurile OPA GMT la un an după Prevenar 13
Adulți cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani fără vaccinare anterioară cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent	5 până la 45	20 până la 1234
Adulți cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani fără vaccinare anterioară cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent	5 până la 37	19 până la 733

Tabelul 8 prezintă valorile GMT ale OPA la 1 lună după administrarea unei singure doze de Prevenar 13 la adulții cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani, comparativ cu adulții cu vârsta cuprinsă între 60-64 ani.

<b>Tabel 8: valorile GMT ale OPA la adulții cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani și între 60-64 ani, la care s-a administrat Prevenar 13<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18-49 ani N=836-866</b>	<b>60-64 ani N=359-404</b>	<b>18-49 ani comparativ cu 60-64 ani</b>	
<b>Serotip</b>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	GMR	(Î 95% <sup>c</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

<sup>a</sup> Non-inferioritatea a fost definită ca marginea inferioară a Î 95% pentru GMR mai mare de 0,5.  
<sup>b</sup> Răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a Î 95% pentru GMR mai mare decât 1.  
<sup>c</sup> Intervalele de încredere (Î) pentru raport reprezintă transformări inverse ale unui interval de încredere bazat pe distribuția t Student pentru diferența medie a logaritmulor măsurătorilor.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani, valorile GMT OPA pentru toate cele 13 serotipuri de Prevenar 13 au fost non-inferioare răspunsurilor la Prevenar 13 ale adulților cu vârsta cuprinsă între 60-64 ani.

La un an după vaccinarea cu Prevenar 13, titrurile OPA au scăzut comparativ cu titrurile la o lună după vaccinare; totuși, titrurile OPA pentru toate serotipurile au rămas mai mari comparativ cu valorile de referință.



	Valorile GMT ale OPA de referință	Valorile GMT ale OPA la un an după administrarea Prevenar 13
Adulți cu vârsta de la 18-49 ani nevaccinați anterior cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent	de la 5 la 186	de la 23 la 2948

*Adulți vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent*

Răspunsurile imune la Prevenar 13 și la vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent au fost evaluate într-un studiu comparativ direct efectuat la adulți cu vârsta  $\geq 70$  ani, la care s-a administrat o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic, cu cel puțin 5 ani înaintea administrării de vaccin în cadrul studiului.

Tabelul 9 compară valorile GMT ale OPA la 1 lună post-vaccinare, la adulții cu vârsta  $\geq 70$  ani vaccinați anterior cu vaccinul anti-pneumococic polizaharidic la care s-a administrat o singură doză de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent.

<b>Tabel 9 - valorile GMT ale OPA, la adulții cu vârsta <math>\geq 70</math> ani la care s-a administrat o singură doză de Prevenar 13 sau vaccin anti-pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>Valorile GMT OPA ale Prevenar față de PPSV23</b>	
<b>Serotip</b>	<b>OPA GMT</b>	<b>OPA GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(ÎÎ 95%)</b>
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

<sup>a</sup> Non-inferioritatea a fost definită ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 0,5.  
<sup>b</sup> Răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 1.  
<sup>c</sup> Pentru serotipul 6A<sup>†</sup>, care este specific pentru Prevenar 13, răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 2.

La adulții vaccinați cu vaccinul pneumococic polizaharidic cu cel puțin 5 ani înaintea studiului clinic, titrurile GMT ale OPA pentru Prevenar 13 au fost non-inferioare răspunsului la vaccinul anti-pneumococic polizaharidic 23-valent pentru cele 12 serotipuri comune. Suplimentar, în acest studiu, pentru 10 dintre cele 12 serotipuri comune s-a demonstrat existența unor titruri GMT ale OPA semnificativ statistic mai mari. Răspunsurile imune la serotipul 6A au fost semnificativ statistic mai mari după vaccinarea cu Prevenar 13 decât după vaccinarea cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent.

La un an după vaccinarea cu Prevenar 13 a adulților cu vârsta de 70 ani și peste care au fost vaccinați cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, cu cel puțin 5 ani înainte de înrolarea în studiu, titrurile OPA au scăzut comparativ cu cele la o lună post-vaccinare; cu toate acestea, titrurile OPA pentru toate serotipurile au rămas mai mari decât cele de la momentul inițial:

	Valorile OPA GMT la momentul inițial	Valorile OPA GMT la un an după Prevenar 13
Adulți $\geq$ 70 ani vaccinați cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent de cel puțin 5 ani	9 până la 122	18 până la 381

### Răspunsul imun la grupele speciale de pacienți

Persoanele care prezintă afecțiunile descrise mai jos au un risc crescut de boală pneumococică. Relevanța clinică a concentrației de anticorpi dobândiți prin administrarea Prevenar 13 la aceste grupe speciale de pacienți este necunoscută.

#### *Siclemie*

A fost efectuat un studiu clinic deschis, cu un singur grup de tratament, în Franța, Italia, Marea Britanie, Statele Unite ale Americii, Liban, Egipt și Arabia Saudită, la 158 de copii și adolescenți cu siclemie, cu vârsta cuprinsă între  $\geq$  6 ani și  $<$  18 ani, care fuseseră vaccinați anterior, cu cel puțin 6 luni înainte de înrolarea în studiu cu una sau mai multe doze de vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent și cărora li s-au administrat 2 doze de Prevenar 13 la un interval de 6 luni. După prima vaccinare, Prevenar 13 a determinat apariția unei concentrații a anticorpilor semnificativ statistic mai mare în comparație cu valoarea înainte de vaccinare, măsurată prin IgG GMC și OPA GMT. După administrarea celei de-a doua doze, răspunsurile imune au fost comparabile cu cele obținute după prima doză. La un an după administrarea celei de-a doua doze, concentrațiile de anticorpi măsurate prin IgG GMC și OPA GMT au fost mai mari decât concentrațiile determinate înainte de administrarea primei doze de Prevenar 13, cu excepția IgG GMC pentru serotipurile 3 și 5, care au avut valori similare.

#### *Date de imunogenicitate suplimentare pentru Prevenar (7-valent): copii cu siclemie*

Imunogenicitatea Prevenar a fost investigată într-un studiu clinic deschis, multicentric, efectuat la 49 de sugari cu siclemie. Copii au fost vaccinați cu Prevenar (3 doze administrate la interval de o lună, începând de la vârsta de 2 luni); la 46 dintre acești copii li s-a administrat și un vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent, la vârsta de 15-18 luni. După imunizarea primară, 95,6% dintre subiecți au atins o concentrație a anticorpilor de cel puțin 0,35  $\mu\text{g/ml}$  pentru toate cele șapte serotipuri conținute de Prevenar. O creștere semnificativă a fost observată în concentrația anticorpilor împotriva celor șapte serotipuri după vaccinarea cu vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent, sugerând faptul că memoria imunologică a fost bine stabilită.

#### *Infecție HIV*

##### *Copii și adulții nevaccinați anterior cu un vaccin pneumococic*

La copiii și adulții infectați cu HIV cu  $\text{CD4} \geq 200$  celule/ $\mu\text{l}$  (valoare medie de 717,0 celule/ $\mu\text{l}$ ), încărcătură virală  $<$  50000 copii/ml (valoare medie 2090,0 copii/ml), fără afecțiuni active legate de SIDA și nevaccinați anterior cu un vaccin pneumococic s-au administrat 3 doze de Prevenar 13. Conform recomandărilor generale, ulterior s-a administrat o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. Vaccinurile au fost administrate la intervale de 1 lună. Răspunsurile imune au fost evaluate la 259-270 subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după fiecare doză de vaccin. După prima doză, Prevenar 13 a determinat apariția unor titruri de anticorpi semnificativ statistic mai mari în comparație cu titrurile anterioare vaccinării, măsurate atât prin IgG GMC, cât și prin OPA GMT. După administrarea celei de-a doua și a treia doze de Prevenar 13, răspunsurile imunologice au fost comparabile sau mai mari decât cele obținute după prima doză.

##### *Adulții vaccinați anterior cu un vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent*

La adulții infectați cu HIV cu vârsta  $\geq 18$  ani cu  $\text{CD4} \geq 200$  celule/ $\mu\text{l}$  (valoare medie de

609,1 celule/ $\mu$ l) și încărcătură virală < 50000 copii/ml (valoare medie 330,6 copii/ml), fără afecțiuni active legate de SIDA și vaccinați anterior cu vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent, administrat cu cel puțin 6 luni înainte de înrolarea în studiu, li s-au administrat 3 doze de Prevenar 13, la înrolare, după 6 luni și după 12 luni de la prima doză de Prevenar 13. Răspunsurile imune au fost evaluate la 231-255 subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după fiecare doză de Prevenar 13. După prima doză, Prevenar 13 a determinat apariția unei concentrații a anticorpilor semnificativ statistic mai mare în comparație cu concentrațiile înainte de vaccinare, măsurate prin IgG GMC cât și OPA GMT. După administrarea celei de-a doua și a treia doze de Prevenar 13, răspunsurile imunologice au fost comparabile sau mai mari decât cele obținute după prima doză. În studiul clinic efectuat, la 162 subiecți li s-a administrat anterior o doză de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent, la 143 subiecți li s-au administrat anterior 2 doze și la 26 subiecți li s-au administrat anterior mai mult de 2 doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. Subiecții cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent au avut un răspuns imunologic similar comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat anterior o singură doză.

#### *Transplant de celule stem hematopoietice*

La copiii și adulții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice (TCSH) cu vârsta  $\geq 2$  ani, cu remisie hematologică completă a afecțiunii preexistente sau cu remisie parțială foarte bună în cazul limfomului și mielomului s-au administrat trei doze de Prevenar 13, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză a fost administrată la 3 până la 6 luni după TCSH. A patra doză (de rapel) de Prevenar 13 a fost administrată la 6 luni după a treia doză. Conform recomandărilor generale, o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent s-a administrat la 1 lună după cea de-a patra doză de Prevenar 13. Răspunsurile imune au fost evaluate prin determinarea IgG GMC la 168-211 subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după vaccinare. După fiecare doză, Prevenar 13 a determinat creșterea titrurilor de anticorpi. Răspunsurile imune după a patra doză de Prevenar 13 au fost semnificativ mai mari pentru toate serotipurile, în comparație cu cele după cea de-a treia doză. În acest studiu nu a fost măsurat titrul de anticorpi funcționali (OPA).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Informațiile non-clince nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea juvenilă și toleranța locală.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Acid succinic  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Prevenar 13 este stabil la temperaturi de până la 25°C, timp de patru zile. La sfârșitul acestei perioade, Prevenar 13 trebuie utilizat sau eliminat. Aceste date sunt destinate îndrumării profesioniștilor din domeniul sănătății, în cazul unor deviații temporare de temperatură.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,5 ml suspensie injectabilă în seringă preumplută (sticlă de tip I), prevăzută cu dop cu funcție de piston (cauciuc clorbutilic, fără latex) și capac de protecție (cauciuc izopren-brombutilic, fără latex).

Cutii cu 1, 10 și 50 seringi, cu sau fără ac.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pe durata păstrării, pot fi observate un depozit de culoare albă și un supernatant limpede. Acestea nu constituie un semn de deteriorare.

Vaccinul trebuie să fie bine agitat pentru a obține o suspensie albă omogenă, înainte de evacuarea aerului din seringă și să fie inspectat vizual înainte de administrare, pentru a se detecta orice conținut de particule și/sau modificare a aspectului fizic. A nu se utiliza în cazul în care sunt prezente modificări ale aspectului conținutului.

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 09 Decembrie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 Septembrie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prevenar 13 suspensie injectabilă în flacon unidoză  
Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă pneumococică serotip 1 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 3 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 4 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 5 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 6A <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 6B <sup>1</sup>	4,4 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 7F <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 9V <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 14 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 18C <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19A <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19F <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 23F <sup>1</sup>	2,2 micrograme

<sup>1</sup>Conjugat cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub>, adsorbit pe fosfat de aluminiu.

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ 32 micrograme de proteină transportoare CRM<sub>197</sub> și 0,125 mg de aluminiu.

### Excipienți cu efect cunoscut

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în flacon unidoză.  
Vaccinul este o suspensie albă, omogenă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă în scopul prevenirii bolilor invazive, pneumoniei și otitei medii acute determinate de *Streptococcus pneumoniae*, la sugari, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 17 ani.

Imunizarea activă în scopul prevenirii bolilor invazive și pneumoniei determinate de *Streptococcus pneumoniae* la adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani și la vârstnici.

Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații privind protecția împotriva serotipurilor pneumococice specifice.

Utilizarea Prevenar 13 trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale, luând în considerare riscul bolii invazive și al pneumoniei asupra diferitelor grupe de vârstă, comorbidități asociate, precum și datele epidemiologice de variabilitate serotipică în diferite zone geografice.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Schemele de imunizare pentru utilizarea Prevenar 13 trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

### Doze

#### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

La sugarii la care se administrează o primă doză de Prevenar 13, se recomandă ca schema de vaccinare să fie efectuată în întregime cu Prevenar 13.

#### Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni

##### *Schema primară de trei doze*

Schema de imunizare recomandată constă din patru doze, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară de vaccinare la sugar constă în trei doze, dintre care prima se administrează de obicei la vârsta de 2 luni, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme, la vârsta de șase săptămâni. Administrarea celei de-a patra doză (de rapel) este recomandată la vârste cuprinse între 11 și 15 luni.

##### *Schema primară de două doze*

În mod alternativ, în cazul în care Prevenar 13 este administrat ca parte a unui program de imunizare de rutină pentru sugari, se poate administra o schemă de vaccinare constând din trei doze, fiecare a câte 0,5 ml. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme la vârsta de 2 luni, iar cea de-a doua doză, 2 luni mai târziu. Administrarea unei a treia doză (de rapel) este recomandată la vârste cuprinse între 11 și 15 luni (vezi pct. 5.1).

#### Sugari prematuri (< 37 de săptămâni de gestație)

La sugarii prematuri, schema de imunizare recomandată constă din patru doze, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară la sugari constă din trei doze, cu prima doză administrată la vârsta de 2 luni și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză poate fi administrată chiar de la vârsta de șase săptămâni. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată între lunile 11 și 15 de viață (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### Sugari și copiii nevaccinați cu vârsta $\geq$ 7 luni

##### *Sugari cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 luni*

Două doze a câte 0,5 ml, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Administrarea unei a treia doză este recomandată în cel de-al doilea an de viață.

##### *Copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni*

Două doze a câte 0,5 ml, cu un interval de cel puțin 2 luni între doze (vezi pct. 5.1).

##### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani*

O singură doză, de 0,5 ml.

#### Schema de vaccinare cu Prevenar 13 pentru sugarii și copiii care au fost vaccinați anterior cu Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotipurile 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F și 23F)

Prevenar 13 conține aceleași 7 serotipuri incluse în Prevenar, utilizând aceeași proteină transportoare

CRM<sub>197</sub>.

La sugarii și copiii la care s-a inițiat schema de imunizare cu Prevenar se poate administra Prevenar 13 în orice moment al acestei scheme.

#### *Copii mici (12-59 luni) imunizați complet cu Prevenar (7-valent)*

Copiilor mici care sunt considerați imunizați complet cu Prevenar (7-valent) trebuie să li se administreze o doză de 0,5 ml Prevenar 13 pentru a obține răspuns imun la cele 6 serotipuri suplimentare. Această doză de Prevenar 13 trebuie administrată la cel puțin 8 săptămâni după ultima doză de Prevenar (7-valent) (vezi pct. 5.1).

#### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani*

Copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani li se poate administra o singură doză de Prevenar 13, dacă au fost vaccinați anterior cu una sau mai multe doze de Prevenar. Această doză de Prevenar 13 trebuie administrată la interval de cel puțin 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de Prevenar (7-valent) din schema de vaccinare (vezi pct. 5.1).

#### Adulți cu vârsta $\geq$ 18 ani și vârstnici

O singură doză.

Necesitatea revaccinării cu o nouă doză de Prevenar 13 nu a fost stabilită.

Indiferent de istoricul vaccinării anti-pneumococice, dacă se consideră necesară utilizarea vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent, Prevenar 13 va fi administrat primul (vezi pct. 4.5 și 5.1).

#### Grupe speciale de pacienți

La persoanele cu boli preexistente care predispun la afecțiuni pneumococice invazive (cum sunt siclemia sau infecția cu HIV), incluzând persoanele vaccinate anterior cu una sau mai multe doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent se poate administra cel puțin o doză de Prevenar 13 (vezi pct. 5.1).

La persoanele cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), schema de imunizare recomandată constă din patru doze de Prevenar 13, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară constă din trei doze, cu prima doză administrată la 3 până la 6 luni după TCSH și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia doză (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injecție intramusculară. Pentru sugari zonele de elecție sunt fața anterolaterală a coapsei (mușchiul vast lateral), iar pentru copii și adulți, mușchiul deltoid, la nivelul regiunii superioare a brațului.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1 sau la toxoidul difteric.

La fel ca în cazul altor vaccinuri, administrarea Prevenar 13 trebuie amânată în cazul subiecților cu boală febrilă acută severă. Pe de altă parte, prezența unei infecții minore, de exemplu o răceală, nu este un motiv de amânare a vaccinării.



#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prevenar 13 nu trebuie administrat pe cale intravasculară.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, este necesar ca tratamentul și supravegherea medicală adecvate să fie întotdeauna imediat disponibile, în eventualitatea evenimentelor anafilactice rare care pot să apară după administrarea vaccinului.

Acest vaccin nu trebuie administrat sub formă de injecție intramusculară la persoane cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecțiilor intramusculare, dar poate fi administrat pe cale subcutanată, dacă beneficiul potențial depășește în mod clar riscurile (vezi pct. 5.1).

Prevenar 13 protejează numai împotriva serotipurilor de *Streptococcus pneumoniae* incluse în vaccin și nu împotriva altor microorganisme care determină boli invazive, pneumonie sau otită medie. La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Prevenar 13 să nu protejeze toate persoanele la care se administrează vaccinul pentru boala pneumococică. Pentru cele mai recente informații epidemiologice disponibile în țara dumneavoastră, trebuie să consultați organizația națională relevantă.

Persoanele cu afectare a răspunsului imunitar, determinată fie de utilizarea tratamentelor imunosupresoare, fie de un efect genetic, fie de virusul imunodeficienței umane (HIV), fie de alte cauze, pot avea un răspuns scăzut al secreției de anticorpi la imunizarea activă.

Informațiile referitoare la siguranță și imunogenitate sunt disponibile pentru un număr limitat de persoane cu siclemie, infecție cu HIV sau cu transplant de celule stem hematopoietice (vezi pct. 5.1). Nu există informații referitoare la siguranța și imunogenitatea Prevenar 13 la persoane aparținând altor grupuri specifice cu status imunitar compromis (de exemplu, stări maligne sau sindrom nefrotic) și, ca urmare, vaccinarea trebuie avută în vedere în funcție de cazurile individuale.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

##### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

În cadrul studiilor clinice, Prevenar 13 a declanșat un răspuns imunitar la toate cele treisprezece serotipuri incluse în vaccin. Răspunsul imunitar față de serotipul 3, în urma administrării dozei de rapel, nu a fost mai mare decât cel constatat după seria de vaccinare la sugari; relevanța clinică a acestei constatări privind inducerea memoriei imunologice față de serotipul 3 nu este cunoscută (vezi pct. 5.1).

Proporțiile de respondenți cu anticorpi funcționali (titruri OPA  $\geq$  1:8) pentru serotipurile 1, 3 și 5 au fost mari. Cu toate acestea, mediile geometrice ale titrurilor OPA au fost mai mici comparativ cu cele ale anticorpilor îndreptați împotriva fiecăruia dintre celelalte serotipuri suplimentare incluse în vaccin; din punct de vedere al eficacității protecției, relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută (vezi pct. 5.1).

Date cu relevanță limitată au demonstrat faptul că Prevenar 7-valent (serie de vaccinare primară cu trei doze) induce un răspuns imunitar acceptabil la sugarii cu anemie falciformă, având un profil de siguranță similar celui observat la grupurile care nu prezintă risc ridicat (vezi pct. 5.1).

La copiii cu vârsta sub 2 ani trebuie să se administreze schema de vaccinare cu Prevenar 13 corespunzătoare vârstei (vezi pct. 4.2). Administrarea vaccinului pneumococic conjugat nu înlocuiește utilizarea vaccinurilor pneumococice polizaharidice 23-valente la copiii cu vârste  $\geq$  2 ani aflați în stări patologice (cum sunt anemia falciformă, asplenia, infecția cu HIV, copii cu boli cronice sau imunocompromiși) care implică, un risc mai mare de boală invazivă determinată de *Streptococcus pneumoniae*. Ori de câte ori se recomandă acest lucru, la copiii cu risc care au vârsta  $\geq$  24 luni și la

care s-a administrat deja seria de vaccinare cu Prevenar 13, trebuie să se utilizeze vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent. Intervalul dintre data administrării vaccinului pneumococic conjugat 13-valent (Prevenar 13) și cea a administrării vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent nu trebuie să fie mai mic de 8 săptămâni. Nu sunt disponibile date care să indice dacă administrarea vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent la copiii care nu au fost imunizați anterior sau la cei care au fost imunizați cu Prevenar 13 ar putea duce la scăderea răspunsului la dozele de Prevenar 13 administrate ulterior.

În cazul administrării unei scheme de imunizare primară la sugarii cu grad mare de prematuritate (născuți la  $\leq 28$  săptămâni de sarcină) și, în mod special, în cazul celor cu antecedente de imaturitate respiratorie, trebuie luat în considerare riscul potențial de apnee și este necesară monitorizarea funcției respiratorii timp de 48-72 de ore. Întrucât beneficiul vaccinării este mare la acest grup de sugari, vaccinarea nu trebuie anulată sau întârziată.

Pentru serotipurile incluse în vaccin, se anticipează ca protecția împotriva otitei medii să fie mai mică comparativ cu cea împotriva bolii invazive. Întrucât otita medie este determinată de multe organisme, altele decât serotipurile pneumococice incluse în vaccin, este de așteptat ca protecția împotriva tuturor formelor de otită medie să fie mică (vezi pct. 5.1).

Când Prevenar 13 este administrat concomitent cu Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), frecvența reacțiilor febrile este similară cu cea observată în cazul administrării concomitente a Prevenar (7-valent) și Infanrix hexa (vezi pct. 4.8). S-au observat raportări mai frecvente de convulsii (cu sau fără febră) și de episoade de hipotonie-hiporeactivitate (EHH) după administrarea concomitentă de Prevenar 13 și Infanrix hexa (vezi pct. 4.8).

La copiii cu tulburări convulsivante sau cu antecedente de convulsii febrile și la toți copiii cărora li se administrează Prevenar 13 concomitent cu vaccinul celular împotriva tusei convulsive, inițierea tratamentului antipiretic trebuie efectuată în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri antigenice (fie sub formă de vaccin monovalent fie sub formă de asociere de vaccinuri): anti-difteric, anti-tetanoș, acelular sau cu celule integrale împotriva tusei convulsive, anti-*Haemophilus influenzae* de tip b, anti-poliomielitic inactivat, anti-hepatită B (vezi pct. 4.4 pentru recomandări în cazul administrării Infanrix hexa), anti-meningococic serogrup C, anti-rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă și vaccin împotriva rotavirusului.

Între lunile 12-23, Prevenar 13 poate fi administrat, de asemenea, concomitent cu vaccinul anti-meningococic polizaharidic conjugat cu anatoxină tetanică serogrupurile A, C, W și Y, la copiii la care s-a administrat în mod corespunzător seria de vaccinare primară cu Prevenar 13 (în conformitate cu recomandările locale).

Datele provenite dintr-un studiu clinic efectuat după punerea pe piață, evaluând impactul utilizării profilactice a antipireticelor (ibuprofen și paracetamol) asupra răspunsului imun la Prevenar 13, sugerează faptul că administrarea concomitentă a paracetamolului sau în aceeași zi cu vaccinarea poate reduce răspunsul imun la Prevenar 13, după utilizarea schemei de vaccinare la sugar. Răspunsurile în cazul administrării dozei de rapel la 12 luni nu au fost influențate. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei observații.

##### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

În prezent nu există date disponibile privind administrarea concomitentă cu alte vaccinuri.

### Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani

Nu există date disponibile privind utilizarea concomitentă cu alte vaccinuri.

### Adulți cu vârsta de 50 ani și peste

Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu vaccinul sezonier antigripal inactivat trivalent (VTI).

În cadrul a două studii desfășurate la pacienți adulți cu vârsta de 50-59 ani și de 65 ani sau mai mult, s-a demonstrat că Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu vaccinul sezonier antigripal inactivat trivalent (VTI). Răspunsul la administrarea celor trei antigene ale VTI a fost comparabil atunci când VTI a fost administrat singur sau concomitent cu Prevenar 13.

Când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu VTI, răspunsul imun la Prevenar 13 a fost mai mic decât atunci când Prevenar 13 a fost administrat singur. Cu toate acestea, nu a existat un impact pe termen lung asupra concentrațiilor anticorpilor circulanți.

Într-un al treilea studiu efectuat la pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 50 și 93 ani s-a demonstrat că Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu vaccinul sezonier antigripal inactivat tetravalent (VGT). Răspunsurile imune la toate cele patru tulpini ale VGT au fost non-inferioare atunci când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu VGT, comparativ cu situația în care VGT a fost administrat singur.

Răspunsurile imune la Prevenar 13 au fost non-inferioare atunci când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu VGT, comparativ cu situația în care Prevenar 13 a fost administrat singur. La fel ca în cazul administrării concomitente cu vaccinuri trivalente, răspunsurile imune la unele serotipuri pneumococice au fost mai mici atunci când ambele vaccinuri au fost administrate concomitent.

Utilizarea concomitentă cu alte vaccinuri nu a fost investigată.

Întotdeauna, diferitele vaccinuri injectabile trebuie administrate în locuri diferite de vaccinare.

Administrarea concomitentă a Prevenar 13 și a vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent nu a fost studiată. În cadrul studiilor clinice, atunci când Prevenar 13 a fost administrat la 1 an după vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, răspunsul imun a fost mai mic comparativ cu situația în care Prevenar 13 a fost administrat unor subiecți care nu au fost imunizați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent. Semnificația clinică a acestui fapt este necunoscută.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea vaccinului pneumococic 13-valent conjugat la gravide. De aceea, utilizarea Prevenar 13 trebuie evitată în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vaccinul pneumococic 13-valent conjugat se elimină în laptele uman.

### Fertilitatea

Studiile la animale nu evidențiază efecte nocive directe sau indirecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Prevenar 13 nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8, „Reacții adverse”, pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Analiza frecvențelor de raportare după punerea pe piață sugerează un risc potențial crescut de convulsii, cu sau fără febră și de episoade de hipotonie-hiporeactivitate (EHH) la compararea grupurilor care au raportat utilizarea Prevenar 13 concomitent cu Infanrix hexa, față de cei care au raportat doar utilizarea Prevenar 13.

În această secțiune sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe clase de aparate, sisteme și organe raportate în timpul studiilor clinice precum și după punerea pe piață, pentru toate grupele de vârstă, în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

Gradul de siguranță al vaccinului a fost evaluat în cadrul studiilor clinice controlate în care au fost administrate 14267 de doze la 4429 de sugari sănătoși, începând de la vârsta de 6 săptămâni pentru prima vaccinare și de la vârsta de 11-16 luni pentru doza de rapel. În toate studiile clinice desfășurate la sugari, Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu vaccinurile pediatrice de rutină (vezi pct. 4.5).

De asemenea, a fost evaluat gradul de siguranță în cazul administrării la 354 copii nevaccinați anterior (cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 5 ani).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani au fost reacțiile la locul de vaccinare, febra, iritabilitatea, scăderea apetitului alimentar și creșterea și/sau scăderea duratei de somn.

Într-un studiu clinic efectuat la sugari vaccinați la 2, 3 și 4 luni a fost raportată febră  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , cu frecvență mai mare la sugarii cărora li s-a administrat Prevenar (7-valent) concomitent cu Infanrix hexa (28,3% până la 42,3%), comparativ cu sugarii cărora li s-a administrat doar Infanrix hexa (15,6% până la 23,1%). După o doză de rapel administrată între vârsta de 12 și 15 luni, febra  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  a fost raportată la 50,0% dintre sugarii cărora li s-a administrat Prevenar (7-valent) concomitent cu Infanrix hexa, comparativ cu 33,6% dintre sugarii cărora li s-a administrat doar Infanrix hexa. Aceste reacții au fost în cea mai mare parte moderate (febră mai mică de  $39^{\circ}\text{C}$  sau febră cu valoarea de  $39^{\circ}\text{C}$ ) și tranzitorii.

În timpul schemei de vaccinare primare cu Prevenar 13, a fost observată o creștere a frecvenței reacțiilor la locul de vaccinare la copiii cu vârsta mai mare de 12 luni, comparativ cu incidența observată la sugari.

##### *Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice*

În studiile clinice, profilul de siguranță al Prevenar 13 a fost similar cu cel al Prevenar. Următoarele frecvențe se bazează pe reacțiile adverse evaluate în cadrul studiilor clinice cu Prevenar 13:

##### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate, incluzând edem facial, dispnee, bronhospasm.

### Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: convulsii (incluzând convulsii febrile)

Rare: episod hipotonic-hiporeactiv

### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: apetit alimentar scăzut

Frecvente: vărsături, diaree

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate tranzitorii

Mai puțin frecvente: urticarie sau erupții de tip urticarian

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: febră, iritabilitate, orice eritem apărut la locul de vaccinare, indurație/tumefiere sau durere/sensibilitate, somnolență, somn de slabă calitate  
Eritem la locul de vaccinare sau indurație/tumefiere de 2,5 cm–7,0 cm (după doza de rapel și la copii mai mari [cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani])

Frecvente: febră > 39°C, afectare a mișcărilor la locul de vaccinare (din cauza durerii), eritem la locul de vaccinare sau indurație/tumefiere de 2,5 cm–7,0 cm (după schema de vaccinare pentru sugar)

Mai puțin frecvente: eritem la locul de vaccinare, indurație/tumefiere > 7,0 cm, plâns

### *Reacții adverse raportate după punerea pe piață a Prevenar 13*

Cu toate că reacțiile adverse menționate mai jos nu au fost observate în cadrul studiilor clinice cu Prevenar 13 la sugari și copii, acestea sunt considerate ca fiind reacții adverse la Prevenar 13, deoarece au fost raportate după punerea sa pe piață. Deoarece aceste reacții provin din raportări spontane, frecvențele nu au putut fi determinate și sunt considerate ca având frecvență necunoscută.

### Tulburări hematologice și limfatice

limfadenopatie (localizată în regiunea locului de vaccinare)

### Tulburări ale sistemului imunitar

reacție anafilactică/anafilactoidă, incluzând șoc, angioedem

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

eritem polimorf

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

urticarie la locul de vaccinare, dermatită la locul de vaccinare, prurit la locul de vaccinare, eritem facial tranzitoriu

### Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Apnee la nou-născuții prematuri cu vârstă foarte mică (născuți la  $\leq 28$  săptămâni de sarcină) (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Gradul de siguranță a fost evaluat la 592 de copii și adolescenți (294 de copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, imunizați anterior cu cel puțin o doză de Prevenar și la 298 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cărora nu li s-a administrat vaccin pneumococic).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani au fost:

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: apetit alimentar scăzut

Frecvente: vărsături, diaree

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate tranzitorii; urticarie sau erupții de tip urticarian

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: iritabilitate; orice eritem apărut la locul de vaccinare; indurație/tumefiere sau durere/sensibilitate; somnolență; somn de slabă calitate;

Frecvente: sensibilitate la locul de vaccinare (incluzând afectare a mișcărilor)  
febră

De asemenea, alte reacții adverse observate anterior la sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani pot fi aplicabile la acest grup de vârstă, dar nu au fost observate în acest studiu, posibil din cauza numărului redus al celor incluși în studiu.

### Informații suplimentare pentru grupele speciale de pacienți:

Copiii și adolescenții cu siclemie, infecție cu HIV sau cu transplant de celule stem hematopoietice au avut frecvențe similare ale reacțiilor adverse, cu excepția faptului că cefaleea, vărsăturile, diareea, febra, oboseala, artralgiile și mialgiile au fost foarte frecvente.

### Adulți cu vârsta $\geq 18$ ani și vârstnici

Siguranța a fost evaluată în 7 studii clinice care au inclus 91593 pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 101 ani. Prevenar 13 a fost administrat la 48806 pacienți adulți, 2616 (5,4%) cu vârsta cuprinsă între 50 și 64 ani și 45291 (92,8%) cu vârsta de 65 ani sau mai mult. Unul din cele 7 studii a inclus un grup de adulți (n=899) cu vârste cuprinse între 18 și 49 ani, cărora li s-a administrat Prevenar 13 și care nu mai fuseseră vaccinați anterior cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. 1916 dintre pacienții cărora li s-a administrat Prevenar 13 au fost vaccinați anterior cu vaccinul-

pneumococic polizaharidic 23-valent, cu cel puțin 3 ani înaintea vaccinării din cadrul studiului, iar 46890 pacienți nu au fost vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent.

O tendință către o frecvență mai mică a reacțiilor adverse a fost asociată cu vârsta mai înaintată; adulții cu vârsta > 65 de ani au raportat mai puține reacții adverse decât adulții mai tineri (indiferent de statusul anterior al vaccinării anti-pneumococice), cele mai frecvente reacții adverse înregistrându-se în general la adulții mai tineri, cu vârste cuprinse între 18 și 29 ani.

În general, categoriile de frecvență au fost similare în cazul tuturor grupelor de vârstă, cu excepția vărsăturilor, care au fost foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ) la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani și frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) la toate celelalte grupe de vârstă, și a febrei, care a fost foarte frecventă la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani și frecventă la toate celelalte grupe de vârstă. Durerea/sensibilitatea severă la locul de vaccinare și limitarea severă a mișcărilor mâinii au fost foarte frecvente la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani și frecvente la toate celelalte grupe de vârstă.

#### *Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice*

Raportările cu privire la reacțiile locale și evenimentele sistemice au fost solicitate zilnic, după fiecare vaccinare, timp de 14 zile în cadrul a 6 studii și timp de 7 zile în cadrul celui alt studiu. Următoarele frecvențe se bazează pe reacțiile adverse evaluate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Prevenar 13 la adulți:

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: scădere a apetitului alimentar

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: diaree; vărsături (la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani)

Frecvente: vărsături (la adulți cu vârsta de 50 ani și peste)

Mai puțin frecvente: greață

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate, incluzând edem facial, dispnee, bronhospasm.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: erupții cutanate tranzitorii

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: frison, stare de oboseală, eritem apărut la locul de vaccinare, indurație/tumefiere sau durere/sensibilitate (durere/sensibilitate severă la locul de vaccinare a fost foarte frecventă la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani), limitare a mișcărilor mâinii (limitarea severă a mișcărilor mâinii a fost foarte frecventă la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani)

Frecvente: febră (foarte frecventă la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani)

Mai puțin frecvente: limfadenopatie localizată la nivelul regiunii locului de vaccinare

## Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: artralgie, mialgie

În general, nu au existat diferențe semnificative ale frecvenței reacțiilor adverse atunci când Prevenar 13 a fost administrat adulților care au fost vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic.

### Informații suplimentare pentru grupele speciale de pacienți:

Adulții cu infecție HIV au avut frecvențe similare ale reacțiilor adverse, cu excepția faptului că febra și vărsăturile au fost foarte frecvente și greața frecventă.

Adulții cu transplant de celule stem hematopoietice au avut frecvențe similare ale reacțiilor adverse, cu excepția faptului că febra și vărsăturile au fost foarte frecvente.

Frecvențe mai mari ale unor reacții sistemice au fost observate atunci când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu vaccinul antigripal inactivat trivalent (VTI) comparativ cu administrarea doar a VTI (cefalee, frison, erupții cutanate, scădere a apetitului alimentar, artralгии și mialгии) sau doar a Prevenar 13 (cefalee, stare de oboseală, frison, scădere a apetitului alimentar și artralгии).

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Supradozajul cu Prevenar 13 este improbabil, datorită formei de prezentare a acestuia, în seringă preumplută. Cu toate acestea, la sugari și copii au fost raportate cazuri de supradozaj cu Prevenar 13, definite prin administrarea dozelor ulterioare la intervale de timp mai mici decât cele recomandate. În general, evenimentele adverse raportate în caz de supradozaj sunt asemănătoare celor raportate în cazul administrării dozelor de Prevenar 13, conform schemelor de vaccinare pediatrică recomandate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri pneumococice, codul ATC: J07AL02

Prevenar 13 conține cele 7 polizaharide capsulare pneumococice incluse în Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus 6 polizaharide suplimentare (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), toate conjugate cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub>.

### Gravitatea bolii

*Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani*

Conform programului de supraveghere serotipală în Europa, efectuat înainte de introducerea Prevenar, se estimează că Prevenar 13 acoperă 73-100% (în funcție de țară) dintre serotipurile care determină boala pneumococică invazivă (BPI) la copiii cu vârsta sub 5 ani. La această grupă de vârstă, serotipurile 1, 3, 5, 6A, 7F și 19A sunt responsabile pentru un procent cuprins între 15,6% și 59,7% din cazurile de boală invazivă, în funcție de țară, perioada de timp studiată și utilizarea Prevenar.



Otita medie acută (OMA) este o boală frecventă în copilărie, cu diverse etiologii. Bacteriile pot fi responsabile pentru 60-70% din episoadele clinice de OMA. Infecția cu *S. pneumoniae* este una din cele mai frecvente etiologii de OMA bacteriană în întreaga lume.

Se estimează că Prevenar 13 acoperă peste 90% dintre serotipurile care cauzează BPI rezistentă la terapie antimicrobiană.

#### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani*

Incidența bolii pneumococice la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani este redusă, totuși există un risc crescut de morbiditate și mortalitate la cei cu co-morbidități existente.

#### *Adulți cu vârsta $\geq 18$ ani și vârstnici*

Pneumonia este cea mai frecventă formă de prezentare clinică a bolii pneumococice la adulți.

Incidența raportată a pneumoniei dobândite în comunitate (PDC) și a BPI în Europa variază în funcție de țară, crește cu vârsta începând de la 50 de ani și atinge valorile maxime la indivizii cu vârsta  $\geq 65$  ani. *S. pneumoniae* este cea mai frecventă cauză a PDC, estimându-se a fi responsabil de aproximativ 30% din toate cazurile de PDC care necesită spitalizare la adulții din țările dezvoltate.

Cele mai frecvente manifestări ale BPI la adulți sunt pneumonia cu bacteriemie (aproximativ 80% din BPI la adulți), bacteriemia fără localizare și meningita. Pe baza datelor de supraveghere după introducerea Prevenar dar înainte de introducerea Prevenar 13 în programele de vaccinare din perioada copilăriei, serotipurile pneumococice din Prevenar 13 pot fi responsabile pentru cel puțin 50 – 76% (în funcție de țară) dintre BPI la adulți.

De asemenea, riscul de PDC și de BPI la adulți crește în funcție de afecțiunile medicale preexistente, în mod special asplenie anatomică sau funcțională, diabet zaharat, astm bronșic, afecțiuni cardiovasculare, pulmonare, renale sau hepatice cronice și este cel mai ridicat la cei cu imunosupresie, cum sunt cei cu afecțiuni hematologice maligne sau cu infecție cu HIV.

#### Studii clinice privind imunogenitatea Prevenar 13 la sugari, copii și adolescenți

Eficacitatea Prevenar 13 în protecția împotriva BPI nu a fost studiată. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), evaluarea eficacității posibile împotriva BPI la sugari și copii s-a bazat pe o comparare a răspunsurilor imune la cele șapte serotipuri comune între Prevenar 13 și Prevenar, pentru care a fost demonstrată eficacitatea în ceea ce privește protecția (pentru eficacitatea Prevenar (7-valent) la sugari și copii, vezi mai jos). De asemenea, au fost măsurate răspunsurile imune la cele 6 serotipuri suplimentare.

#### Răspunsurile imune obținute la schema de vaccinare primară care cuprinde trei doze, la sugari

Au fost efectuate studii clinice într-o serie de țări europene și în S.U.A., utilizând un număr de scheme de vaccinare. Aceste studii au inclus două studii randomizate, de non-inferioritate (Germania utilizând schema primară de vaccinare la 2, 3, 4 luni [006] iar S.U.A. utilizând schema primară de vaccinare la 2, 4, 6 luni [004]). În aceste două studii, răspunsurile imune pneumococice au fost comparate utilizând un set de criterii de non-inferioritate, care au inclus: procentul de subiecți cu concentrație plasmatică a IgG specifice serotipului anti-polizaharidic  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  la o lună după schema primară de vaccinare și compararea mediei geometrice a concentrațiilor IgG (MGC determinată cu ajutorul ELISA); în plus, s-au comparat titrurile anticorpilor funcționali (OPA) la subiecții cărora li s-a administrat Prevenar 13 și Prevenar. Pentru cele șase serotipuri suplimentare, aceste valori au fost comparate cu cel mai slab răspuns înregistrat în rândul tuturor celor șapte serotipuri comune, la pacienții la care s-a administrat Prevenar.

Datele comparative demonstrând non-inferioritatea răspunsului imun, provenite din studiul 006, pe baza proporției de sugari la care s-au atins concentrații plasmatice ale anticorpilor IgG anti-polizaharide  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , sunt prezentate în Tabelul 1. Rezultatele studiului 004 sunt similare. Non-inferioritatea Prevenar 13 (marginea inferioară ÎI 95% pentru diferența între grupuri în ceea ce privește procentul de respondenți la  $0,35 \mu\text{g/ml}$  a fost  $>-10\%$ ) a fost demonstrată pentru toate cele 7 serotipuri comune, cu excepția serotipului 6B în studiul 006 și a serotipurilor 6B și 9V în studiul 004, pentru care diferența în acest sens a fost mică. Toate cele șapte serotipuri comune au întrunit criteriile de non-inferioritate predefinite pentru MGC-urile IgG determinate cu ajutorul ELISA. Comparativ cu Prevenar, Prevenar 13 a indus concentrații plasmatice comparabile, deși puțin mai mici, ale anticorpilor pentru cele 7 serotipuri comune. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este cunoscută.

În studiul 006, criteriile de non-inferioritate au fost întrinite pentru cele 6 serotipuri suplimentare, pe baza proporției de sugari la care s-au atins concentrații plasmatice de anticorpi  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  și a comparării MGC-urilor IgG determinate cu ajutorul ELISA; pentru studiul 004, aceste criterii au fost întrinite pentru 5 din cele 6 serotipuri, excepție făcând serotipul 3. Pentru serotipul 3, procentul celor la care s-a administrat Prevenar 13 și au prezentat concentrații plasmatice ale IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  a fost de 98,2% (studiul 006) și de 63,5% (studiul 004).

<b>Tabelul 1: Comparare a proporției subiecților la care s-a atins o concentrație plasmatică a anticorpilor IgG anti-polizaharide pneumococice <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> după administrarea celei de a 3-a doze din seria de vaccinare pentru sugari – studiul 006</b>			
<b>Serotipuri</b>	<b>Prevenar 13 (%) (N=282-285)</b>	<b>Prevenar 7-valent (%) (N=277-279)</b>	<b>Diferență (ÎI 95%)</b>
<b>Serotipuri de Prevenar 7-valent</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
<b>Serotipuri suplimentare în Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)

\* Serotipul din compoziția Prevenar care a prezentat cea mai scăzută rată de răspuns procentuală a fost 6B, în studiul 006 (87,1%).

În studiile 004 și 006, Prevenar 13 a determinat formarea de anticorpi funcționali la toate cele 13 serotipuri incluse în vaccin. În cazul celor 7 serotipuri comune nu s-a constatat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește proporția subiecților cu titruri OPA  $\geq 1:8$ . Pentru fiecare din cele șapte serotipuri comune, la  $> 96\%$  și  $> 90\%$  dintre cei la care s-a administrat Prevenar 13 s-a atins un titru OPA  $\geq 1:8$  la o lună după schema de vaccinare primară în studiul 006 respectiv, în studiul 004.

Pentru fiecare din cele 6 serotipuri suplimentare, Prevenar 13 a indus titruri OPA  $\geq 1:8$  la 91,4% până la 100% dintre persoanele vaccinate la o lună după schema de vaccinare primară, în studiile 004/006. Mediile geometrice ale titrurilor anticorpilor funcționali (OPA) pentru serotipurile 1, 3 și 5 au fost mai mici decât titrurile anticorpilor îndreptați împotriva a fiecare dintre celelalte serotipuri suplimentare; relevanța clinică a acestei constatări din punct de vedere al eficacității protecției nu este cunoscută.

### Răspunsurile imune obținute la schema de vaccinare primară care cuprinde două doze la sugari

Imunogenicitatea după administrarea seriei de două doze la sugar a fost evaluată în cadrul a patru studii. Proporția sugarilor care au atins o valoare  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  a concentrației plasmatice ale IgG anti-polizaharide capsulare pneumococice, la o lună după administrarea celei de-a doua doze, s-a situat între 79,6% și 98,5% pentru 11 din cele 13 serotipuri incluse în vaccin. Proporții mai mici de sugari au atins acest prag al concentrației plasmatice de anticorpi pentru serotipul 6B (între 27,9% și 57,3%) și 23F (între 55,8% și 68,1%) în toate studiile în care s-a utilizat o schemă de vaccinare în lunile 2, 4, comparativ cu 58,4% pentru serotipul 6B și 68,6% pentru serotipul 23F într-un studiu în care s-a utilizat o schemă de vaccinare în lunile 3, 5. După doza de rapel, toate serotipurile din compoziția vaccinului, inclusiv 6B și 23F, au indus răspunsuri imune concordante cu cele obținute printr-o preimunizare adecvată, cu o schemă de vaccinare primară care cuprinde două doze. În cadrul unui studiu efectuat în Marea Britanie, răspunsurile prin producerea de anticorpi funcționali (OPA) au fost comparabile pentru toate serotipurile, inclusiv 6B și 23F, în grupurile de studiu tratate cu Prevenar și Prevenar 13, după schema de vaccinare primară la vârsta de două și patru luni și după doza de rapel la vârsta de 12 luni. În cazul celor la care s-a administrat Prevenar 13, proporția respondenților cu titru OPA  $\geq 1:8$  a fost de cel puțin 87% după schema de vaccinare la sugar și de cel puțin 93% după administrarea dozei de rapel. Mediile geometrice ale titrurilor OPA pentru serotipurile 1, 3 și 5 au fost mai mici decât titrurile anticorpilor îndreptați împotriva a fiecare dintre celelalte serotipuri suplimentare; relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

### Răspunsurile la administrarea dozelor de rapel după schemele de vaccinare primare care cuprind două doze și trei doze la sugari

După administrarea dozei de rapel, concentrațiile plasmatice de anticorpi au crescut comparativ cu titrul anterior dozei de rapel, pentru toate cele 13 serotipuri. Concentrațiile plasmatice de anticorpi după administrarea dozei de rapel au fost mai mari pentru cele 12 serotipuri, comparativ cu cele obținute după administrarea seriei de vaccinare primară la sugar. Aceste observații concordă cu o preimunizare adecvată (inducerea memoriei imunologice). Răspunsul imun față de serotipul 3 în urma administrării dozei de rapel nu a fost mai mare comparativ cu cel constatat după schema de vaccinare la sugar; relevanța clinică a acestei constatări privind inducerea memoriei imunologice față de serotipul 3 nu este cunoscută.

Răspunsurile în anticorpi la dozele de rapel care au urmat schemei de vaccinare primară la sugar, formată din două doze, respectiv din trei doze, au fost comparabile pentru toate cele 13 serotipuri incluse în vaccin.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 5 ani, administrarea unor scheme de imunizare tardivă corespunzătoare vârstei (după cum este descris la pct. 4.2) a dus la obținerea unor titruri de anticorpi sub formă de IgG anti-polizaharide capsulare, pentru fiecare din cele 13 serotipuri, cel puțin comparabile cu cele obținute după administrarea schemei de vaccinare primară la sugar, formată din trei doze.

Persistența anticorpilor și memoria imunologică au fost testate într-un studiu efectuat la copii sănătoși cărora li s-a administrat o singură doză de Prevenar 13 la cel puțin 2 ani după ce au fost imunizați fie cu 4 doze de Prevenar, fie cu o serie de 3 doze de Prevenar urmată de administrarea de Prevenar 13 la vârsta de 12 luni, fie cu 4 doze de Prevenar 13.

O singură doză de Prevenar 13, administrată la copiii cu vârsta aproximativă de 3,4 ani, indiferent de istoricul vaccinării cu Prevenar sau Prevenar 13, a determinat un răspuns robust al anticorpilor, atât pentru cele 7 serotipuri comune, cât și pentru cele 6 serotipuri suplimentare ale Prevenar 13.

Încă de la introducerea pe piață a Prevenar 7-valent în anul 2000, datele de supraveghere pentru boala pneumococică nu au evidențiat scăderea de-a lungul timpului a imunității dobândite prin administrarea Prevenar în perioada copilăriei.

## Sugari prematuri

Siguranța și imunogenicitatea Prevenar 13 administrat la vârsta de 2, 3, 4 și 12 luni au fost evaluate la aproximativ 100 de sugari născuți prematur (media vârstei gestaționale estimată [VGE] 31 săptămâni; interval 26 până la 36 săptămâni) și comparate cu cele pentru aproximativ 100 de sugari născuți la termen (media VGE 39 săptămâni, interval 37 până la 42 săptămâni).

Răspunsurile imune la sugarii prematuri și la cei născuți la termen au fost comparate utilizând proporția de subiecți care au obținut o concentrație plasmatică a anticorpilor IgG anti-polizaharide pneumococice  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  la 1 lună după schema de administrare la sugari, modalitatea utilizată pentru comparațiile de imunogenitate ale Prevenar 13 cu Prevenar fiind conform instrucțiunilor OMS.

În grupul de sugari prematuri, mai mult de 85% au obținut o concentrație plasmatică a anticorpilor IgG anti-polizaharide pneumococice  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  la 1 lună după efectuarea schemei de administrare la sugari, cu excepția serotipurilor 5 (71,7%), 6A (82,7%) și 6B (72,7%). Pentru aceste 3 serotipuri, proporția de respondenți dintre sugarii prematuri a fost semnificativ mai mică, comparativ cu sugarii născuți la termen. La aproximativ o lună după administrarea dozei de la vârsta de 12 luni, procentul subiecților din fiecare grup care au atins același prag al concentrației de anticorpi a fost  $>97\%$ , cu excepția serotipului 3 (71% la sugarii prematuri și 79% la sugarii născuți la termen). Nu se cunoaște dacă memoria imunologică la toate serotipurile este indusă la sugarii prematuri. În general, GMC ale IgG specifice serotipurilor au fost mai mici pentru sugarii prematuri, comparativ cu sugarii născuți la termen.

După efectuarea schemei de vaccinare la sugari, valorile GMT ale OPA au fost similare la sugarii prematuri, comparativ cu sugarii născuți la termen, cu excepția serotipului 5, pentru care valoarea a fost mai scăzută la sugarii prematuri. După administrarea dozei de la vârsta de 12 luni, valorile GMT ale OPA, comparativ cu cele obținute după efectuarea schemei de vaccinare la sugar, au fost similare sau mai scăzute pentru 4 serotipuri (4, 14, 18C și 19F) și au fost semnificativ statistic mai mari pentru 6 din 13 serotipuri (1, 3, 5, 7F, 9V și 19A) la sugarii prematuri, comparativ cu 10 din 13 serotipuri (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A și 23F) la sugarii născuți la termen.

## Copii (12-59 luni) imunizați complet cu Prevenar (7-valent)

După administrarea unei singure doze de Prevenar 13 la copii (12-59 luni) care sunt considerați complet imunizați cu Prevenar (7-valent) (o serie inițială de 2 sau 3 doze, urmată de rapel), procentul celor la care se ating concentrații plasmatică ale IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  și titruri ale OPA  $\geq 1:8$  a fost de cel puțin 90%. Cu toate acestea, 3 (serotipurile 1, 5 și 6A) din cele 6 serotipuri suplimentare au prezentat valori mai mici ale IgG GMC și ale OPA GMT, comparativ cu valorile observate la copii la care s-a efectuat cel puțin o vaccinare anterioară cu Prevenar 13. Relevanța clinică a valorilor mai scăzute ale CMC și ale GMT nu este cunoscută în prezent.

## Copii nevaccinați (12-23 luni)

Studiile efectuate la copii nevaccinați (12-23 luni) cu Prevenar (7-valent) au demonstrat că a fost suficientă utilizarea a 2 doze pentru a se atinge concentrații plasmatică ale IgG pentru serotipurile 6B și 23F similare celor induse de administrarea unei serii de 3 doze la sugar.

## Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la 592 de copii și adolescenți sănătoși, incluzând pe cei cu astm bronșic (17,4%) care pot fi predispuși la infecția pneumococică, Prevenar 13 a indus răspuns imun la toate cele 13 serotipuri. S-a administrat o singură doză de Prevenar 13 la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, vaccinați anterior cu cel puțin o doză de Prevenar și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cărora nu li s-a administrat niciodată vaccin pneumococic.

Atât la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, cât și la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, răspunsul imun la Prevenar 13 a fost non-inferior față de răspunsul imun la Prevenar pentru cele 7 serotipuri comune și față de răspunsul imun la Prevenar 13 pentru cele 6 serotipuri suplimentare, comparativ cu răspunsul imun obținut după administrarea celei de a patra doze la sugarii vaccinați la vârsta de 2, 4, 6 și 12-15 luni; răspunsul imun a fost evaluat pe baza concentrației plasmatice a IgG.

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, media geometrică a titrurilor OPA (GMT) la o lună după vaccinare a fost non-inferioară față de mediile geometrice ale titrurilor OPA (GMT) în grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, pentru 12 din 13 serotipuri (cu excepția serotipului 3).

#### Răspunsul imun după administrarea subcutanată

Administrarea subcutanată a Prevenar 13 a fost evaluată într-un studiu non-comparativ, la 185 sugari și copii japonezi sănătoși, cărora li s-au administrat 4 doze la vârsta de 2 luni, 4 luni, 6 luni și între 12 și 15 luni. Studiul a demonstrat faptul că siguranța și imunogenitatea au fost, în general, comparabile cu observațiile efectuate în cadrul studiilor cu administrare intramusculară.

#### Eficiența Prevenar 13

##### *Boală pneumococică invazivă*

Datele publicate de Public Health England au arătat că, în Anglia și Țara Galilor, la patru ani după introducerea administrării Prevenar la sugar sub formă de schemă de vaccinare inițială cu două doze, cu o doză de rapel în al doilea an de viață, cu acoperire vaccinală de 94% s-a înregistrat o reducere de 98% (ÎI 95% 95; 99) a cazurilor de boală cauzate de cele 7 serotipuri conținute în compoziția vaccinului. Ulterior, la patru ani după trecerea la Prevenar 13, reducerea suplimentară a incidenței BPI cauzată de cele 7 serotipuri incluse în Prevenar s-a încadrat între 76%, la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani și 91% la copiii cu vârsta cuprinsă între 5-14 ani. Reducerile specifice serotipurilor pentru fiecare dintre cele 5 serotipuri suplimentare incluse în Prevenar 13 (nu s-au observat cazuri de BPI cu serotipul 5) pe grupe de vârstă sunt prezentate în Tabelul 2 și s-au încadrat între 68% (serotipul 3) și 100% (serotipul 6A) la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani. S-au observat reduceri semnificative ale incidenței și la grupele de vârstă mai mari, care nu au fost vaccinate cu Prevenar 13 (efect indirect).

<b>Tabelul 2: Numărul de cazuri și ratele de reducere a incidenței BPI specifice serotipurilor în 2013/14 comparativ cu 2008/09-2009/10 (2008/10), în funcție de vârstă, în Anglia și Țara Galilor</b>									
	<b>&lt;5 ani</b>			<b>5 - 64 ani</b>			<b>≥65 ani</b>		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% Reducere incidență (ÎI 95%*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% Reducere incidență (ÎI 95%*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% Reducere incidență (ÎI 95%*)
<b>Serotipuri suplimentare acoperite de Prevenar 13</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**

**Tabelul 2: Numărul de cazuri și ratele de reducere a incidenței BPI specifice serotipurilor în 2013/14 comparativ cu 2008/09-2009/10 (2008/10), în funcție de vârstă, în Anglia și Țara Galilor**

	<5 ani			5 - 64 ani			≥65 ani		
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148 )	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
<b>19 A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<p>§ Corectat pentru proporția eșantioanelor serotipate, lipsa datelor cu privire la vârstă, numitorul comparativ cu 2009/10 și tendința incidenței totale a bolii pneumococice invazive până în 2009/10 (după care nu s-a mai aplicat nicio corecție pentru tendința bolii).</p> <p>* ÎI 95% ajustat în creștere dintr-un interval Poisson bazat pe o supradispersie de 2,1 observat într-un model al datelor pentru toate cazurile de BPI pe 2000-06, pre-Prevenar.</p> <p>** p&lt;0,005 pentru a acoperi 6A, unde p=0,002</p>									

### Otită medie (OM)

Impactul Prevenar 13 asupra OM a fost documentat într-un studiu publicat, care a fost efectuat în Israel, utilizând o schemă de vaccinare inițială cu 2 doze, urmată de administrarea unei doze de rapel în al doilea an de viață, în cadrul unui sistem de supraveghere activă a populației din Israel, care a inclus culturi din lichidul provenit din urechea medie, obținut prin timpanocenteză de la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani diagnosticați cu OM.

În urma introducerii Prevenar și, ulterior, a Prevenar 13, s-a înregistrat o reducere a incidenței OM de la 2,1 la 0,1 cazuri la 1000 copii (95%) pentru serotipurile din Prevenar plus serotipul 6A și o reducere a incidenței de la 0,9 la 0,1 cazuri la 1000 copii (89%) pentru serotipurile suplimentare 1, 3, 5, 7F și 19A din Prevenar 13. Incidența anuală globală a cazurilor de OM cu pneumococ a scăzut de la 9,6 la 2,1 cazuri la 1000 copii (78%) între iulie 2004 (înainte de introducerea Prevenar) și iunie 2013 (după introducerea Prevenar 13).

### Pneumonie

În cadrul unui studiu observațional multicentric efectuat în Franța, de comparare a perioadelor dinainte și după trecerea de la Prevenar la Prevenar 13, s-a înregistrat o reducere de 16% (2060 până la 1725 cazuri) a tuturor cazurilor de pneumonie dobândită în comunitate (PDC) consemnate în secțiile de urgență, la copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 15 ani. Reducerile au fost de 53% (167 până la 79 cazuri) ( $p<0,001$ ) pentru cazurile de PDC cu pleurezie și de 63% (64 până la 24 cazuri) ( $p<0,001$ ) pentru cazurile de PDC de etiologie pneumococică confirmată microbiologic. În al doilea an după introducerea Prevenar 13, numărul total de cazuri de PDC cauzate de cele 6 serotipuri suplimentare conținute în compoziția vaccinului incluse în Prevenar 13 a fost redus de la 27 la 7 izolate (74%).

Reducerea cazurilor de pneumonie de orice cauză a fost mai pronunțată în grupurile cu vârsta mai mică vaccinate, cu o scădere de 31,8% (757 până la 516 cazuri) în grupurile cu vârsta <2 ani și, respectiv, 16,6% (833 până la 695 cazuri) în grupurile cu vârsta cuprinsă între 2-5 ani. Incidența la copiii mai mari (>5 ani), predominant nevaccinați nu s-a schimbat pe durata studiului.

În cadrul unui sistem de supraveghere continuă (2004 - 2013) pentru documentarea impactului Prevenar și, ulterior, al Prevenar 13 asupra PDC la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani din sudul Israelului cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare inițială cu 2 doze, cu o doză de rapel în al doilea an de viață s-a înregistrat o reducere de 68% (ÎI 95% 73; 61) a vizitelor în regim ambulatoriu și de 32% (ÎI 95% 39; 22) a spitalizărilor pentru PDC alveolară în urma introducerii Prevenar 13, în comparație cu perioada dinainte de introducerea Prevenar.

### Efectul asupra portajului rinofaringian

Într-un studiu de supraveghere epidemiologică desfășurat în Franța, la copiii diagnosticați cu otită medie acută au fost evaluate modificările în serotipurile identificate în portajul rinofaringian (RF), după introducerea Prevenar (7-valent) și, ulterior, a Prevenar 13. Prevenar 13 a redus semnificativ portajul RF al celor 6 serotipuri adiționale (și al serotipului 6C) per ansamblu și individual, pentru serotipurile 6C, 7F, 19A, comparativ cu Prevenar. O reducere a portajului a fost observată și pentru serotipul 3 (2,5% comparativ cu 1,1%;  $p=0,1$ ). Nu s-a observat portaj cu serotipurile 1 și 5.

Efectul vaccinurilor pneumococice conjugate asupra portajului rinofaringian a fost evaluat într-un studiu dublu-orb, randomizat, desfășurat în Israel, în cadrul căruia sugarii li s-a administrat fie Prevenar 13, fie Prevenar (7-valent), la vârsta de 2, 4, 6 și 12 luni. Prevenar 13 a redus semnificativ colonizarea rinofaringiană nou identificată cu cele 6 serotipuri adiționale (și cu serotipul 6C) per ansamblu și individual, pentru serotipurile 1, 6A, 6C, 7F, 19A, comparativ cu Prevenar. Nu s-a observat nicio reducere a serotipului 3, iar în cazul serotipului 5, colonizarea nu a fost suficient de frecventă pentru a evalua impactul. Pentru 6 din cele 7 serotipuri comune rămase, au fost observate incidențe similare ale colonizării RF la ambele grupuri vaccinate; în cazul serotipului 19F s-a observat o reducere semnificativă.

În acest studiu au fost documentate reducerile serotipurilor 19A, 19F și 6A ale *S. pneumoniae*, nesusceptibile la un număr de antibiotice. Reducerile au fost între 34% și 62%, în funcție de serotip și de antibiotic.

### Eficacitatea protecției conferite de Prevenar (vaccin 7-valent) la sugari și copii

Eficacitatea Prevenar 7-valent a fost evaluată în cadrul a două studii majore – studiul Northern California Kaiser Permanente (NCKP) și studiul Finnish Otitis Media (FinOM). Ambele studii au fost randomizate, în regim dublu orb, cu control activ, în care sugarii au fost randomizați pentru a li se administra fie Prevenar, fie vaccin de control (pentru NCKP, vaccin anti-meningococic de serogrup C, conjugat cu CRM [MnCC]; pentru FinOM, vaccin anti-hepatită B), într-o serie formată din patru doze, administrate la vârsta de 2, 4, 6 și 12-15 luni. Rezultatele referitoare la eficacitate ale acestor studii (pentru boala pneumococică invazivă, pneumonie și otită medie acută) sunt prezentate mai jos (Tabelul 3).

<b>Tabelul 3: Sumarul rezultatelor de eficacitate pentru Prevenar 7-valent<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>EV<sup>2</sup></b>	<b>ÎI 95%</b>
NCKP: BPI cu serotipuri incluse în vaccin <sup>3</sup>	30,258	97%	85, 100
NCKP: Pneumonie manifestă clinic, cu radiografie toracică anormală	23,746	35%	4, 56
NCKP: Otită medie acută (OMA) <sup>4</sup>	23,746		
Total episoade		7%	4, 10
OMA recurentă (3 episoade în 6 luni sau 4 episoade în 1 an)		9%	3, 15
OMA recurentă (5 episoade în 6 luni sau 6 episoade în 1 an)		23%	7, 36
Amplasare tub pentru timpanostomie		20%	2, 35
FinOM: OMA	1,662		
Total episoade		6%	-4, 16
Toate OMA pneumococice		34%	21, 45
OMA cu serotipuri incluse în vaccin		57%	44, 67

<sup>1</sup>Per protocol  
<sup>2</sup>Eficacitatea vaccinului  
<sup>3</sup>între octombrie 1995 și 20 aprilie 1999  
<sup>4</sup>între octombrie 1995 și 30 aprilie 1998

## Eficiența Prevenar (7-valent)

Eficiența (prin efect atât direct cât și indirect) a Prevenar 7-valent împotriva bolii pneumococice a fost evaluată în cadrul programelor de imunizare cu schema de vaccinare primară la sugar, formată atât din două cât și din trei doze, fiecare urmate de doze de rapel (Tabelul 4). În urma utilizării pe scară largă a Prevenar, incidența BPI a fost redusă în mod consistent și substanțial.

În Marea Britanie, utilizând metoda de screening, valorile estimate ale eficienței specifice pentru fiecare serotip pentru schema de vaccinare cu două doze la vârsta sub 1 an au fost de 66% (-29, 91%) și 100% (25, 100%) pentru serotipurile 6B respectiv, 23F.

<b>Tabelul 4. Sumarul rezultatelor de eficiență pentru Prevenar 7-valent, în cazul bolii pneumococice invazive</b>			
<b>Țara (anul introducerii)</b>	<b>Schemă recomandată</b>	<b>Remiterea bolii, %</b>	<b>ÎI 95%</b>
Marea Britanie (Anglia și Țara Galilor) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 luni	<u>Serotipurile din vaccin:</u> Două doze sub vârsta de 1 an: 85%	49, 95%
SUA (2000)	2, 4, 6, +12 - 15 luni	Serotipurile din vaccin: 98% Toate serotipurile: 77%	97, 99% 73, 79%
Copii < 5 <sup>2</sup>		Serotipurile din vaccin: 76% Toate serotipurile: 38%	NC NC
Persoane ≥ 65 <sup>3</sup>		Toate serotipurile: 73% <u>Serotipurile din vaccin:</u> 99% pentru seria formată din 2 doze la sugar 100% pentru schema completată	NC 92, 100% 82, 100%
Canada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 luni		

<sup>1</sup>Copii cu vârsta < 2 ani. Eficiența calculată a vaccinului conform datelor din iunie 2008 (metoda Broome)  
<sup>2</sup>Date din 2005  
<sup>3</sup>Date din 2004  
<sup>4</sup>Copii cu vârsta < 5 ani. Între ianuarie 2005 și decembrie 2007. Eficiența completă pentru schema de rutină 2+1 nu este încă disponibilă

### *Otită medie acută*

De la introducerea Prevenar într-un program național de imunizare, Eficiența acestuia în cadrul unei scheme 3+1 a fost observată și în cazul otitei medii acute și al pneumoniei. Conform unei evaluări retrospective asupra unei baze de date de mari dimensiuni, pentru asigurări de sănătate, din SUA, vizitele medicale cauzate de OMA s-au redus cu 42,7% (ÎI 95%, 42,4-43,1%) iar prescripțiile pentru OMA cu 41,9% la copiii cu vârsta sub 2 ani, comparativ cu un moment inițial de dinainte de autorizare (2004 față de 1997-99). Conform unei analize similare, spitalizările și vizitele medicale în ambulatoriu, pentru pneumonia de orice cauză, s-au redus cu 52,4% respectiv, 41,1%. Pentru evenimentele identificate în mod specific ca pneumonie pneumococică, reducerea observată a spitalizărilor și vizitelor medicale în ambulatoriu a fost de 57,6% respectiv, 46,9%, la copiii cu vârsta sub 2 ani, comparativ cu un moment inițial de dinainte de autorizare (2004 față de 1997-99). Cu toate că nu poate fi dedusă o relație directă de tip cauză-efect pe baza acestui tip de analize observaționale, aceste constatări sugerează faptul că Prevenar joacă un rol important în reducerea încărcării patologice determinate de afectarea mucoaselor (OMA și pneumonie) în populația țintă.



## Studiu de eficacitate la adulții cu vârsta de 65 ani și peste

Eficacitatea împotriva PDC și BPI cu un pneumococ din tipurile vaccinale (TV) a fost evaluată în cadrul unui studiu de amploare randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – Studiu privind imunizarea împotriva pneumoniei dobândite în comunitate la adulți, CAPIITA), desfășurat în Olanda. La 84496 subiecți cu vârsta de 65 ani și peste s-a administrat o doză unică de vaccin Prevenar 13 sau placebo, într-un raport de randomizare de 1:1.

Studiul CAPIITA a înrolat voluntari cu vârsta de 65 de ani și peste, ale căror caracteristici demografice și de sănătate pot să difere de cele ale persoanelor care intenționează să se vaccineze.

Un prim episod de pneumonie confirmată prin radiografie toracică ce a necesitat spitalizare a fost identificat la aproximativ 2% din această populație (n=1814 subiecți), dintre care 329 cazuri au fost de PDC pneumococică confirmată și 182 cazuri au fost de PDC cu un pneumococ din TV la populația conform protocolului și cea cu intenție de tratament modificată (IDTm).

Eficacitatea a fost demonstrată pentru criteriile de evaluare primare și secundare, la populația conform protocolului (Tabelul 5).

<b>Tabelul 5: Eficacitatea vaccinului (EV) pentru criteriile de evaluare primare și secundare din studiul CAPIITA (la populația conform protocolului)</b>					
<b>Criteriu de evaluare a eficacității</b>	<b>Cazuri</b>			<b>EV (%) (ÎÎ 95,2%)</b>	<b>Valoarea p</b>
	<b>Total</b>	<b>Grupul Prevenar 13</b>	<b>Grupul placebo</b>		
<i>Criteriu primar de evaluare</i>					
<b>Primul episod de PDC confirmată cu un pneumococ din TV</b>	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Criterii secundare de evaluare</i>					
<b>Primul episod de PDC confirmată FB/NI<sup>1</sup> cu un pneumococ din tipurile vaccinale</b>	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
<b>Primul episod de BPI-TV<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> FB/NI – fără bacteriemie/neinvazivă <sup>2</sup> BPI-TV – boala pneumococică invazivă cu un pneumococ din tipurile vaccinale					

Durata eficacității protecției împotriva unui prim episod de PDC cu un pneumococ din TV, PDC FB/NI cu un pneumococ din TV și BPI-TV s-a extins pe întreaga perioadă de 4 ani a studiului.

Studiul nu a fost proiectat pentru demonstrarea eficacității în subgrupuri, iar numărul de subiecți cu vârsta de 85 de ani și peste nu a fost suficient pentru a demonstra eficacitatea în cadrul acestui grup de vârstă.

O analiză *post-hoc* a fost utilizată pentru a estima următoarele rezultate de sănătate publică față de PDC clinică (așa cum este definită în studiul CAPIITA, și pe baza constatărilor clinice, independent de infiltratul radiologic sau confirmarea etiologică): eficacitatea vaccinului (EV), rata de reducere a incidenței (RRI) și numărul necesar pentru vaccinare (NNV) (Tabelul 6).

RRI, denumită și incidența bolii prevenibilă prin vaccinare, este numărul de cazuri de boală prevenibilă prin vaccinare per 100.000 persoană-ani de observație.

În Tabelul 6, NNV este o măsură care cuantifică numărul de persoane care trebuie să fie vaccinate pentru a preveni un caz clinic de PDC.

<b>Tabelul 6: Eficacitatea vaccinului (EV) împotriva PDC clinică*</b>							
	Episoade		Eficacitatea vaccinului <sup>1</sup> % (ÎÎ 95%) (valoarea p unilaterală)	Incidența per 100.000 persoană-ani de observație (PAO)		Rata de reducere a incidenței <sup>2</sup> (ÎÎ 95%)	Numărul necesar pentru vaccinare <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analiza tuturor episoadelor	1375	1495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Analiza primului episod	1126	1214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

\* Pacienți cu cel puțin 2 dintre următoarele: tuse, spută purulentă, temperatura >38°C sau <36,1°C; pneumonie (constatări auscultatorii); leucocitoză; valoarea proteinei C reactive >3 ori limita superioară a normalului; hipoxemie cu o presiune parțială a oxigenului <60 mm Hg în timp ce respiră aer ambiental.

<sup>1</sup> Pentru a calcula EV a fost utilizat un model de regresie Poisson cu efecte aleatorii.

<sup>2</sup> Per 100.000 persoană-ani de observație. RRI este calculată ca incidența în cadrul grupului placebo minus incidența în cadrul grupului cu vaccinare, și a fost echivalentă matematic cu EV × incidența în cadrul grupului placebo.

<sup>3</sup> Pe baza unei proiecții cu durata de 5 ani. NNV nu este o rată, dar în schimb indică numărul de cazuri prevenite pentru un număr dat de persoane vaccinate. NNV încorporează, de asemenea, durata studiului sau durata de protecție și este calculat ca 1 împărțit la produsul dintre RRI și durata de protecție (sau durata studiului) (=1/(RRI × durata).

### Studii de imunogenicitate la adulți cu vârsta ≥ 18 ani și vârstnici

La adulți, nu au fost definite praguri ale concentrațiilor plasmatice ale IgG anti-polizaharide capsulare pneumococice specifice unui serotip și asociate cu protecție. În toate studiile clinice pivot, pentru evaluarea eficacității potențiale împotriva bolilor pneumococice invazive și a pneumoniei, a fost utilizată proba opsono-fagocitozei (OPA), un test surogat, cu specificitate de serotip. A fost calculată media geometrică a titrurilor OPA (GMT), determinate la 1 lună după fiecare vaccinare. Titrurile OPA sunt exprimate ca reciproca celor mai mari valori ale diluțiilor serice care reduc cu cel puțin 50% supraviețuirea pneumococilor.

Studiile pivot efectuate cu Prevenar 13 au fost proiectate să demonstreze că răspunsurile OPA cu anticorpi funcționali sunt non-inferioare pentru cele 13 serotipuri, iar pentru unele serotipuri sunt chiar superioare celor 12 serotipuri comune cu cele din vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], la o lună după administrarea vaccinului. Răspunsul la serotipul 6A, care este specific Prevenar 13, a fost demonstrat prin creșterea de 4 ori a titrurilor OPA specifice față de nivelurile dinaintea imunizării.

În Europa și SUA au fost efectuate cinci studii clinice pentru evaluarea imunogenicității Prevenar 13 la diferite grupe de vârstă, care au variat de la 18-95 ani. Studiile clinice cu Prevenar 13 pun în prezent la dispoziție date care demonstrează imunogenicitatea la adulții cu vârsta de 18 ani și peste, incluzând adulții cu vârsta de 65 ani și peste care au fost vaccinați anterior cu una sau mai multe doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent cu 5 ani înaintea înrolării în studiu. Fiecare studiu a inclus adulți sănătoși și adulți imuno-competenți cu afecțiuni pre-existente stabile, cunoscute ca predispozante pentru infecția pneumococică (de exemplu, boală cardiovasculară cronică, boală pulmonară cronică incluzând astmul bronșic, boli renale și diabet zaharat, boală hepatică cronică, inclusiv hepatita alcoolică) și adulți cu factori de risc cum sunt fumatul și abuzul de alcool etilic.

Imunogenicitatea și siguranța Prevenar 13 au fost demonstrate la adulții cu vârsta de 18 ani și peste, inclusiv la cei care au fost vaccinați anterior cu un vaccin pneumococic polizaharidic.

*Adulți nevaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent*

Într-un studiu comparativ direct desfășurat la adulți cu vârsta cuprinsă între 60-64 ani, subiecților li s-a administrat o doză unică de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. În același studiu, la un alt grup de adulți cu vârsta cuprinsă între 50-59 ani și la un alt grup de adulți cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani s-a administrat o doză unică de Prevenar 13.

Tabelul 7 compară valorile GMT OPA la 1 lună după administrare, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent și la cei cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13.

<b>Tabel 7: valorile GMT OPA la 1 lună după administrare, la pacienți cu vârsta de 60-64 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23) și la cei cu vârsta de 50-59 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13<sup>a,b,c</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13 față de</b>	
	<b>50-59 ani</b>	<b>60-64 ani</b>	<b>60-64 ani</b>	<b>50-59 ani față de</b>		<b>PPSV23,</b>	
	<b>N=350-384</b>	<b>N=359-404</b>	<b>N=367-402</b>	<b>60-64 ani</b>		<b>60-64 ani</b>	
<b>Serotip</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(ÎI 95%)</b>	<b>GMR</b>	<b>(ÎI 95%)</b>
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>a</sup> Non-inferioritatea a fost definită ca marginea inferioară a ÎI 95% pentru GMR mai mare decât 0,5.  
<sup>b</sup> Răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎI 95% pentru GMR mai mare decât 1.  
<sup>c</sup> Pentru serotipul 6A<sup>†</sup>, care este specific pentru Prevenar 13, răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎI 95% pentru GMR mai mare decât 2.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani, valorile GMT ale OPA pentru Prevenar 13 au fost non-inferioare valorilor GMT ale OPA obținute pentru vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, pentru cele douăsprezece serotipuri comune celor două vaccinuri. Pentru 9 serotipuri, s-a evidențiat că titrurile OPA sunt semnificativ statistic mai mari la pacienții la care s-a administrat Prevenar 13.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani, valorile GMT ale OPA pentru toate cele 13 serotipuri ale Prevenar 13 au fost non-inferioare răspunsurilor la Prevenar 13 la adulții cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani. Pentru 9 serotipuri, răspunsurile imune au fost în funcție de vârstă, adulții din grupa de vârstă 50-59 ani având un răspuns semnificativ statistic mai mare decât cel al adulților din grupa de vârstă 60-64 ani.

La toți adulții cu vârsta  $\geq 50$  ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13, titrurile OPA pentru serotipul 6A au fost semnificativ mai mari decât la adulții cu vârsta  $\geq 60$  ani la care s-a administrat o doză unică de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent.

La un an după vaccinarea cu Prevenar 13 titrurile OPA au scăzut comparativ cu cele înregistrate la o lună după vaccinare; cu toate acestea titrurile OPA pentru toate serotipurile au rămas mai mari decât cele de la momentul inițial.

	Nivelurile OPA GMT la momentul inițial	Nivelurile OPA GMT la un an după Prevenar 13
Adulți cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani fără vaccinare anterioară cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent	5 până la 45	20 până la 1234
Adulți cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani fără vaccinare anterioară cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent	5 până la 37	19 până la 733

Tabelul 8 prezintă valorile GMT ale OPA la 1 lună după administrarea unei singure doze de Prevenar 13 la adulții cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani, comparativ cu adulții cu vârsta cuprinsă între 60-64 ani.

<b>Tabel 8: valorile GMT ale OPA la adulții cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani și între 60-64 ani, la care s-a administrat Prevenar 13<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18-49 ani N=836-866</b>	<b>60-64 ani N=359-404</b>	<b>18-49 ani comparativ cu 60-64 ani</b>	
<b>Serotip</b>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	RGM	(Î 95% <sup>c</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

<sup>a</sup> Non-inferioritatea a fost definită ca marginea inferioară a Î 95% pentru GMR mai mare de 0,5.  
<sup>b</sup> Răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a Î 95% pentru GMR mai mare decât 1.  
<sup>c</sup> Intervalele de încredere (Î) pentru raport reprezintă transformări inverse ale unui interval de încredere bazat pe distribuția t Student pentru diferența medie a logaritmulor măsurătorilor.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani, valorile GMT OPA pentru toate cele 13 serotipuri de Prevenar 13 au fost non-inferioare răspunsurilor la Prevenar 13 ale adulților cu vârsta cuprinsă între 60-64 ani.

La un an după vaccinarea cu Prevenar 13, titrurile OPA au scăzut comparativ cu titrurile la o lună după vaccinare; totuși, valorile OPA pentru toate serotipurile au rămas mai mari comparativ cu valorile de referință.

	Valorile GMT ale OPA de referință	Valorile GMT ale OPA la un an după administrarea Prevenar 13
Adulți cu vârsta de la 18-49 ani nevaccinați anterior cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent	de la 5 la 186	de la 23 la 2948

*Adulți vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent*

Răspunsurile imune la Prevenar 13 și la vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent au fost evaluate într-un studiu comparativ direct efectuat la adulți cu vârsta  $\geq 70$  ani, la care s-a administrat o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic, cu cel puțin 5 ani înaintea administrării de vaccin în cadrul studiului.

Tabelul 9 compară valorile GMT ale OPA la 1 lună post-vaccinare, la adulții cu vârsta  $\geq 70$  ani vaccinați anterior cu vaccinul anti-pneumococic polizaharidic la care s-a administrat o singură doză de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent.

<b>Tabel 9 - valorile GMT ale OPA, la adulții cu vârsta <math>\geq 70</math> ani la care s-a administrat o singură doză de Prevenar 13 sau vaccin anti-pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b>				
<b>Serotip</b>	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>Valorile GMT OPA ale Prevenar față de PPSV23</b>	
	<b>OPA GMT</b>	<b>OPA GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(ÎÎ 95%)</b>
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

<sup>a</sup> Non-inferioritatea a fost definită ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 0,5.  
<sup>b</sup> Răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 1.  
<sup>c</sup> Pentru serotipul 6A<sup>†</sup>, care este specific pentru Prevenar 13, răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 2.

La adulții vaccinați cu vaccinul pneumococic polizaharidic cu cel puțin 5 ani înaintea studiului clinic, titrurile GMT ale OPA pentru Prevenar 13 au fost non-inferioare răspunsului la vaccinul anti-pneumococic polizaharidic 23-valent pentru cele 12 serotipuri comune. Suplimentar, în acest studiu, pentru 10 dintre cele 12 serotipuri comune s-a demonstrat existența unor titruri GMT ale OPA semnificativ statistic mai mari. Răspunsurile imune la serotipul 6A au fost semnificativ statistic mai mari după vaccinarea cu Prevenar 13 decât după vaccinarea cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent.

La un an după vaccinarea cu Prevenar 13 a adulților cu vârsta de 70 ani și peste care au fost vaccinați cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, cu cel puțin 5 ani înainte de înrolarea în studiu, titrurile OPA au scăzut comparativ cu cele la o lună post-vaccinare; cu toate acestea, titrurile OPA pentru toate serotipurile au rămas mai mari decât cele de la momentul inițial:

	Valorile OPA GMT la momentul inițial	Valorile OPA GMT la un an după Prevenar 13
Adulți $\geq$ 70 ani vaccinați cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent de cel puțin 5 ani	9 până la 122	18 până la 381

### Răspunsul imun la grupele speciale de pacienți

Persoanele care prezintă afecțiunile descrise mai jos au un risc crescut de boală pneumococică. Relevanța clinică a concentrației de anticorpi dobândiți prin administrarea Prevenar 13 la aceste grupe speciale de pacienți este necunoscută.

#### *Siclemie*

A fost efectuat un studiu clinic deschis, cu un singur grup de tratament, în Franța, Italia, Marea Britanie, Statele Unite ale Americii, Liban, Egipt și Arabia Saudită, la 158 de copii și adolescenți cu siclemie, cu vârsta cuprinsă între  $\geq$ 6 ani și  $<$ 18 ani, care fuseseră vaccinați anterior, cu cel puțin 6 luni înainte de înrolarea în studiu cu una sau mai multe doze de vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent și cărora li s-au administrat 2 doze de Prevenar 13 la un interval de 6 luni. După prima vaccinare, Prevenar 13 a determinat apariția unei concentrații a anticorpilor semnificativ statistic mai mare în comparație cu valoarea înainte de vaccinare, măsurată prin IgG GMC și OPA GMT. După administrarea celei de-a doua doze, răspunsurile imune au fost comparabile cu cele obținute după prima doză. La un an după administrarea celei de-a doua doze, concentrațiile de anticorpi măsurate prin IgG GMC și OPA GMT au fost mai mari decât concentrațiile determinate înainte de administrarea primei doze de Prevenar 13, cu excepția IgG GMC pentru serotipurile 3 și 5, care au avut valori similare.

#### *Date de imunogenicitate suplimentare pentru Prevenar (7-valent): copii cu siclemie*

Imunogenicitatea Prevenar a fost investigată într-un studiu clinic deschis, multicentric, efectuat la 49 de sugari cu siclemie. Copii au fost vaccinați cu Prevenar (3 doze administrate la interval de o lună, începând de la vârsta de 2 luni); la 46 dintre acești copii li s-a administrat și un vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent, la vârsta de 15-18 luni. După imunizarea primară, 95,6% dintre subiecți au atins o concentrație a anticorpilor de cel puțin 0,35  $\mu$ g/ml pentru toate cele șapte serotipuri conținute de Prevenar. O creștere semnificativă a fost observată în concentrația anticorpilor împotriva celor șapte serotipuri după vaccinarea cu vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent, sugerând faptul că memoria imunologică a fost bine stabilită.

#### *Infecție HIV*

##### *Copii și adulții nevaccinați anterior cu un vaccin pneumococic*

La copiii și adulții infectați cu HIV cu CD4  $\geq$  200 celule/ $\mu$ l (valoare medie de 717,0 celule/ $\mu$ l), încărcătură virală  $<$  50000 copii/ml (valoare medie 2090,0 copii/ml), fără afecțiuni active legate de SIDA și nevaccinați anterior cu un vaccin pneumococic, s-au administrat 3 doze de Prevenar 13. Conform recomandărilor generale, ulterior s-a administrat o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. Vaccinurile au fost administrate la intervale de 1 lună. Răspunsurile imune au fost evaluate la 259-270 subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după fiecare doză de vaccin. După prima doză, Prevenar 13 a determinat apariția unor titruri de anticorpi semnificativ statistic mai mari în comparație cu titrurile anterioare vaccinării, măsurate atât prin IgG GMC, cât și prin OPA GMT. După administrarea celei de-a doua și a treia doze de Prevenar 13, răspunsurile imunologice au fost comparabile sau mai mari decât cele obținute după prima doză.

##### *Adulții vaccinați anterior cu un vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent*

La adulții infectați cu HIV cu vârsta  $\geq$ 18 ani cu CD4  $\geq$  200 celule/ $\mu$ l (valoare medie de

609,1 celule/ $\mu$ l) și încărcătură virală < 50000 copii/ml (valoare medie 330,6 copii/ml), fără afecțiuni active legate de SIDA, și vaccinați anterior cu vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent, administrat cu cel puțin 6 luni înainte de înrolarea în studiu, li s-au administrat 3 doze de Prevenar 13, la înrolare, după 6 luni și după 12 luni de la prima doză de Prevenar 13. Răspunsurile imune au fost evaluate la 231-255 subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după fiecare doză de Prevenar 13. După prima doză, Prevenar 13 a determinat apariția unei concentrații a anticorpilor semnificativ statistic mai mare în comparație cu concentrațiile înainte de vaccinare, măsurate prin IgG GMC cât și OPA GMT. După administrarea celei de-a doua și a treia doze de Prevenar 13, răspunsurile imunologice au fost comparabile sau mai mari decât cele obținute după prima doză. În studiul clinic efectuat, la 162 subiecți li s-a administrat anterior o doză de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent, la 143 subiecți li s-au administrat anterior 2 doze și la 26 subiecți li s-au administrat anterior mai mult de 2 doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. Subiecții cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent au avut un răspuns imunologic similar comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat anterior o singură doză.

#### *Transplant de celule stem hematopoietice*

La copiii și adulții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice (TCSH) cu vârsta  $\geq 2$  ani cu remisie hematologică completă a afecțiunii preexistente sau cu remisie parțială foarte bună în cazul limfomului și mielomului, s-au administrat trei doze de Prevenar 13, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză a fost administrată la 3 până la 6 luni după TCSH. A patra doză (de rapel) de Prevenar 13 a fost administrată la 6 luni după a treia doză. Conform recomandărilor generale, o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent s-a administrat la 1 lună după cea de-a patra doză de Prevenar 13. Răspunsurile imune au fost evaluate prin determinarea IgG GMC la 168-211 subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după vaccinare. După fiecare doză, Prevenar 13 a determinat creșterea titrurilor de anticorpi. Răspunsurile imune după a patra doză de Prevenar 13 au fost semnificativ mai mari pentru toate serotipurile, în comparație cu cele după cea de-a treia doză. În acest studiu nu a fost măsurat titrul de anticorpi funcționali (OPA).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Informațiile non-clince nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea juvenilă și toleranța locală.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Acid succinic  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

0,5 ml suspensie injectabilă în flacon (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc clorbutilic, fără latex, de culoare gri și sigilat cu capac din polipropilenă, detașabil și capsă din aluminiu, detașabilă.

Cutii cu 1, 5, 10, 25 și 50.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pe durata păstrării, pot fi observate un depozit de culoare albă și un supernatant limpede. Acestea nu constituie un semn de deteriorare.

Vaccinul trebuie să fie bine agitat pentru a obține o suspensie albă, omogenă și trebuie să fie inspectat vizual înainte de administrare, pentru a se detecta orice conținut de particule și/sau modificare a aspectului fizic. A nu se utiliza în cazul în care sunt prezente modificări ale aspectului conținutului.

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 09 Decembrie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 Septembrie 2014



## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prevenar 13 suspensie injectabilă în recipient multidoză  
Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit)

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 doză (0,5 ml) conține:

Polizaharidă pneumococică serotip 1 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 3 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 4 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 5 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 6A <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 6B <sup>1</sup>	4,4 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 7F <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 9V <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 14 <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 18C <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19A <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 19F <sup>1</sup>	2,2 micrograme
Polizaharidă pneumococică serotip 23F <sup>1</sup>	2,2 micrograme

<sup>1</sup>Conjugat cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub>, adsorbit pe fosfat de aluminiu.

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ 32 micrograme de proteină transportoare CRM<sub>197</sub> și 0,125 mg de aluminiu.

### Excipienți cu efect cunoscut

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Aceasta este o formă de prezentare multidoză. Vezi pct. 6.5 pentru numărul de doze din recipient.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în recipient multidoză (4 doze).  
Vaccinul este o suspensie albă, omogenă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Imunizarea activă în scopul prevenirii bolilor invazive, pneumoniei și otitei medii acute determinate de *Streptococcus pneumoniae*, la sugari, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 17 ani.

Imunizarea activă în scopul prevenirii bolilor invazive și pneumoniei determinate de *Streptococcus pneumoniae* la adulți cu vârsta  $\geq 18$  ani și la vârstnici.

Vezi pct. 4.4 și 5.1 pentru informații privind protecția împotriva serotipurilor pneumococice specifice.

Utilizarea Prevenar 13 trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale, luând în considerare riscul bolii invazive și al pneumoniei asupra diferitelor grupe de vârstă, comorbidități asociate, precum și datele epidemiologice de variabilitate serotipică în diferite zone geografice.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Schemele de imunizare pentru utilizarea Prevenar 13 trebuie să se bazeze pe recomandările oficiale.

### Doze

#### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

La sugarii la care se administrează o primă doză de Prevenar 13, se recomandă ca schema de vaccinare să fie efectuată în întregime cu Prevenar 13.

#### Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni

##### *Schema primară de trei doze*

Schema de imunizare recomandată constă din patru doze, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară de vaccinare la sugar constă în trei doze, dintre care prima se administrează de obicei la vârsta de 2 luni, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme, la vârsta de șase săptămâni. Administrarea celei de-a patra doze (de rapel) este recomandată la vârste cuprinse între 11 și 15 luni.

##### *Schema primară de două doze*

În mod alternativ, în cazul în care Prevenar 13 este administrat ca parte a unui program de imunizare de rutină pentru sugari, se poate administra o schemă de vaccinare constând din trei doze, fiecare a câte 0,5 ml. Prima doză poate fi administrată cel mai devreme la vârsta de 2 luni, iar cea de-a doua doză, 2 luni mai târziu. Administrarea unei a treia doze (de rapel) este recomandată la vârste cuprinse între 11 și 15 luni (vezi pct. 5.1).

#### Sugari prematuri (< 37 de săptămâni de gestație)

La sugarii prematuri, schema de imunizare recomandată constă din patru doze, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară la sugari constă din trei doze, cu prima doză administrată la vârsta de 2 luni și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză poate fi administrată chiar de la vârsta de șase săptămâni. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată între lunile 11 și 15 de viață (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### Sugari și copiii nevaccinați cu vârsta $\geq$ 7 luni

##### *Sugari cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 luni*

Două doze a câte 0,5 ml, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Administrarea unei a treia doze este recomandată în cel de-al doilea an de viață.

##### *Copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 luni*

Două doze a câte 0,5 ml, cu un interval de cel puțin 2 luni între doze (vezi pct. 5.1).

##### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani*

O singură doză, de 0,5 ml.

### Schema de vaccinare cu Prevenar 13 pentru sugarii și copiii care au fost vaccinați anterior cu Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotipurile 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F și 23F)

Prevenar 13 conține aceleași 7 serotipuri incluse în Prevenar, utilizând aceeași proteină transportoare CRM<sub>197</sub>.

La sugarii și copiii la care s-a inițiat schema de imunizare cu Prevenar se poate administra Prevenar 13 în orice moment al acestei scheme.

#### *Copii mici (12-59 luni) imunizați complet cu Prevenar (7-valent)*

Copiiilor mici care sunt considerați imunizați complet cu Prevenar (7-valent) trebuie să li se administreze o doză de 0,5 ml Prevenar 13 pentru a obține răspuns imun la cele 6 serotipuri suplimentare. Această doză de Prevenar 13 trebuie administrată la cel puțin 8 săptămâni după ultima doză de Prevenar (7-valent) (vezi pct. 5.1).

#### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani*

Copiiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani li se poate administra o singură doză de Prevenar 13, dacă au fost vaccinați anterior cu una sau mai multe doze de Prevenar. Această doză de Prevenar 13 trebuie administrată la interval de cel puțin 8 săptămâni după administrarea ultimei doze de Prevenar (7-valent) din schema de vaccinare (vezi pct. 5.1).

### Adulți cu vârsta ≥ 18 ani și vârstnici

O singură doză.

Necesitatea revaccinării cu o nouă doză de Prevenar 13 nu a fost stabilită.

Indiferent de istoricul vaccinării anti-pneumococice, dacă se consideră necesară utilizarea vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent, Prevenar 13 va fi administrat primul (vezi pct. 4.5 și 5.1).

### Grupe speciale de pacienți

La persoanele cu boli preexistente care predispun la afecțiuni pneumococice invazive (cum sunt siclemia sau infecția cu HIV), incluzând persoanele vaccinate anterior cu una sau mai multe doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent se poate administra cel puțin o doză de Prevenar 13 (vezi pct. 5.1).

La persoanele cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), schema de imunizare recomandată constă din patru doze de Prevenar 13, fiecare a câte 0,5 ml. Schema primară constă din trei doze, cu prima doză administrată la 3 până la 6 luni după TCSH și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Cea de-a patra doză (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia doză (vezi pct. 5.1).

### Mod de administrare

Vaccinul trebuie administrat prin injectare intramusculară. Pentru sugari zonele de elecție sunt fața anterolaterală a coapsei (mușchiul vast lateral), iar pentru copii și adulți, mușchiul deltoid, la nivelul regiunii superioare a brațului.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1 sau la toxoidul difteric.

La fel ca în cazul altor vaccinuri, administrarea Prevenar 13 trebuie amânată în cazul subiecților cu boală febrilă acută severă. Pe de altă parte, prezența unei infecții minore, de exemplu o răceală, nu este un motiv de amânare a vaccinării.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prevenar 13 nu trebuie administrat pe cale intravasculară.

La fel ca în cazul tuturor vaccinurilor injectabile, este necesar ca tratamentul și supravegherea medicală adecvate să fie întotdeauna imediat disponibile, în eventualitatea evenimentelor anafilactice rare care pot să apară după administrarea vaccinului.

Acest vaccin nu trebuie administrat sub formă de injecție intramusculară la persoane cu trombocitopenie sau orice altă tulburare de coagulare care contraindică administrarea injecțiilor intramusculare, dar poate fi administrat pe cale subcutanată, dacă beneficiul potențial depășește în mod clar riscurile (vezi pct. 5.1).

Prevenar 13 protejează numai împotriva serotipurilor de *Streptococcus pneumoniae* incluse în vaccin și nu împotriva altor microorganisme care determină boli invazive, pneumonie sau otită medie. La fel ca în cazul oricărui vaccin, este posibil ca Prevenar 13 să nu protejeze toate persoanele la care se administrează vaccinul pentru boala pneumococică. Pentru cele mai recente informații epidemiologice disponibile în țara dumneavoastră, trebuie să consultați organizația națională relevantă.

Persoanele cu afectare a răspunsului imunitar, determinată fie de utilizarea tratamentelor imunosupresoare, fie de un efect genetic, fie de virusul imunodeficienței umane (HIV), fie de alte cauze, pot avea un răspuns scăzut al secreției de anticorpi la imunizarea activă.

Informațiile referitoare la siguranță și imunogenitate sunt disponibile pentru un număr limitat de persoane cu siclemie, infecție cu HIV sau cu transplant de celule stem hematopoietice (vezi pct. 5.1). Nu există informații referitoare la siguranța și imunogenitatea Prevenar 13 la persoane aparținând altor grupuri specifice cu status imunitar compromis (de exemplu, stări maligne sau sindrom nefrotic) și, ca urmare, vaccinarea trebuie avută în vedere în funcție de cazurile individuale.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

În cadrul studiilor clinice, Prevenar 13 a declanșat un răspuns imun la toate cele treisprezece serotipuri incluse în vaccin. Răspunsul imun față de serotipul 3, în urma administrării dozei de rapel, nu a fost mai mare decât cel constatat după seria de vaccinare la sugar; relevanța clinică a acestei constatări privind inducerea memoriei imunologice față de serotipul 3 nu este cunoscută (vezi pct. 5.1).

Proporțiile de respondenți cu anticorpi funcționali (titruri OPA  $\geq$  1:8) pentru serotipurile 1, 3 și 5 au fost mari. Cu toate acestea, mediile geometrice ale titrurilor OPA au fost mai mici comparativ cu cele ale anticorpilor îndreptați împotriva fiecăruia dintre celelalte serotipuri suplimentare incluse în vaccin; din punct de vedere al eficacității protecției, relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută (vezi pct. 5.1).

Date cu relevanță limitată au demonstrat faptul că Prevenar 7-valent (serie de vaccinare primară cu trei doze) induce un răspuns imun acceptabil la sugarii cu anemie falciformă, având un profil de siguranță similar celui observat la grupurile care nu prezintă risc ridicat (vezi pct. 5.1).

La copiii cu vârsta sub 2 ani trebuie să se administreze schema de vaccinare cu Prevenar 13 corespunzătoare vârstei (vezi pct. 4.2). Administrarea vaccinului pneumococic conjugat nu înlocuiește

utilizarea vaccinurilor pneumococice polizaharidice 23-valente la copiii cu vârste  $\geq 2$  ani aflați în stări patologice (cum sunt anemia falciformă, asplenia, infecția cu HIV, copii cu boli cronice sau imunocompromiși) care implică, un risc mai mare de boală invazivă determinată de *Streptococcus pneumoniae*. Ori de câte ori se recomandă acest lucru, la copiii cu risc care au vârsta  $\geq 24$  luni și la care s-a administrat deja seria de vaccinare cu Prevenar 13, trebuie să se utilizeze vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent. Intervalul dintre data administrării vaccinului pneumococic conjugat 13-valent (Prevenar 13) și cea a administrării vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent nu trebuie să fie mai mic de 8 săptămâni. Nu sunt disponibile date care să indice dacă administrarea vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent la copiii care nu au fost imunizați anterior sau la cei care au fost imunizați cu Prevenar 13 ar putea duce la scăderea răspunsului la dozele de Prevenar 13 administrate ulterior.

În cazul administrării unei scheme de imunizare primară la sugarii cu grad mare de prematuritate (născuți la  $\leq 28$  săptămâni de sarcină) și, în mod special, în cazul celor cu antecedente de imaturitate respiratorie, trebuie luat în considerare riscul potențial de apnee și este necesară monitorizarea funcției respiratorii timp de 48-72 de ore. Întrucât beneficiul vaccinării este mare la acest grup de sugari, vaccinarea nu trebuie anulată sau întârziată.

Pentru serotipurile incluse în vaccin, se anticipează ca protecția împotriva otitei medii să fie mai mică comparativ cu cea împotriva bolii invazive. Întrucât otita medie este determinată de multe organisme, altele decât serotipurile pneumococice incluse în vaccin, este de așteptat ca protecția împotriva tuturor formelor de otită medie să fie mică (vezi pct. 5.1).

Când Prevenar 13 este administrat concomitent cu Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), frecvența reacțiilor febrile este similară cu cea observată în cazul administrării concomitente a Prevenar (7-valent) și Infanrix hexa (vezi pct. 4.8). S-au observat raportări mai frecvente de convulsii (cu sau fără febră) și de episoade de hipotonie-hiporeactivitate (EHH) după administrarea concomitentă de Prevenar 13 și Infanrix hexa (vezi pct. 4.8).

La copiii cu tulburări convulsivante sau cu antecedente de convulsii febrile și la toți copiii cărora li se administrează Prevenar 13 concomitent cu vaccinul celular împotriva tusei convulsive, inițierea tratamentului antipiretic trebuie efectuată în conformitate cu ghidurile locale de tratament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu oricare dintre următoarele vaccinuri antigenice (fie sub formă de vaccin monovalent fie sub formă de asociere de vaccinuri): anti-difteric, anti-tetanoș, acelular sau cu celule integrale împotriva tusei convulsive, anti-*Haemophilus influenzae* de tip b, anti-poliomielitic inactivat, anti-hepatită B (vezi pct. 4.4 pentru recomandări în cazul administrării Infanrix hexa), anti-meningococic serogrup C, anti- rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă și vaccin împotriva rotavirusului.

Între lunile 12-23, Prevenar 13 poate fi administrat, de asemenea, concomitent cu vaccinul anti-meningococic polizaharidic conjugat cu anatoxină tetanică serogrupurile A, C, W și Y, la copiii la care s-a administrat în mod corespunzător seria primară de vaccinare cu Prevenar 13 (în conformitate cu recomandările locale).

Datele provenite dintr-un studiu clinic efectuat după punerea pe piață, evaluând impactul utilizării profilactice a antipireticelor (ibuprofen și paracetamol) asupra răspunsului imun la Prevenar 13, sugerează faptul că administrarea concomitentă a paracetamolului sau în aceeași zi cu vaccinarea poate reduce răspunsul imun la Prevenar 13, după utilizarea schemei de vaccinare la sugar. Răspunsurile în cazul administrării dozei de rapel la 12 luni nu au fost influențate. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei observații.

### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

În prezent nu există date disponibile privind administrarea concomitentă cu alte vaccinuri.

### Adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani

Nu există date disponibile privind utilizarea concomitentă cu alte vaccinuri.

### Adulți cu vârsta de 50 ani și peste

Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu vaccinul sezonier antigripal inactivat trivalent (VTI).

În cadrul a două studii desfășurate la pacienți adulți cu vârsta de 50-59 ani și de 65 ani sau mai mult, s-a demonstrat că Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu vaccinul sezonier antigripal inactivat trivalent (VTI). Răspunsul la administrarea celor trei antigene ale VTI a fost comparabil atunci când VTI a fost administrat singur sau concomitent cu Prevenar 13.

Când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu VTI, răspunsul imun la Prevenar 13 a fost mai mic decât în cazul în care Prevenar 13 a fost administrat singur. Semnificația clinică a acestui aspect nu este cunoscută.

Într-un al treilea studiu efectuat la pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 50 și 93 ani s-a demonstrat că Prevenar 13 poate fi administrat concomitent cu vaccinul sezonier antigripal inactivat tetravalent (VGT). Răspunsurile imune la toate cele patru tulpini ale VGT au fost non-inferioare atunci când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu VGT, comparativ cu situația în care VGT a fost administrat singur.

Răspunsurile imune la Prevenar 13 au fost non-inferioare atunci când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu VGT, comparativ cu situația în care Prevenar 13 a fost administrat singur. La fel ca în cazul administrării concomitente cu vaccinuri trivalente, răspunsurile imune la unele serotipuri pneumococice au fost mai mici atunci când ambele vaccinuri au fost administrate concomitent.

Utilizarea concomitentă cu alte vaccinuri nu a fost investigată.

Întotdeauna, diferitele vaccinuri injectabile trebuie administrate în locuri diferite de vaccinare.

Administrarea concomitentă a Prevenar 13 și a vaccinului pneumococic polizaharidic 23-valent nu a fost studiată. În cadrul studiilor clinice, atunci când Prevenar 13 a fost administrat la 1 an după vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, răspunsul imun a fost mai mic comparativ cu situația în care Prevenar 13 a fost administrat unor subiecți care nu au fost imunizați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent. Semnificația clinică a acestui fapt este necunoscută.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date referitoare la utilizarea vaccinului pneumococic 13-valent conjugat la gravide. De aceea, utilizarea Prevenar 13 trebuie evitată în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vaccinul pneumococic 13-valent conjugat se elimină în laptele uman.

### Fertilitatea

Studiile la animale nu evidențiază efecte nocive directe sau indirecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Prevenar 13 nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4.8, „Reacții adverse”, pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Analiza frecvențelor de raportare după punerea pe piață sugerează un risc potențial crescut de convulsii, cu sau fără febră și de episoade de hipotonie-hiporeactivitate (EHH) la compararea grupurilor care au raportat utilizarea Prevenar 13 concomitent cu Infanrix hexa, față de cei care au raportat doar utilizarea Prevenar 13.

În această secțiune sunt prezentate reacțiile adverse clasificate pe clase de aparate, sisteme și organe raportate în timpul studiilor clinice precum și după punerea pe piață, pentru toate grupele de vârstă, în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența este definită după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani

Gradul de siguranță al vaccinului a fost evaluat în cadrul studiilor clinice controlate în care au fost administrate 14267 de doze la 4429 de sugari sănătoși, începând de la vârsta de 6 săptămâni pentru prima vaccinare și de la vârsta de 11-16 luni pentru doza de rapel. În toate studiile clinice desfășurate la sugari, Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu vaccinurile pediatrice de rutină (vezi pct. 4.5).

De asemenea, a fost evaluat gradul de siguranță în cazul administrării la 354 copii nevaccinați anterior (cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 5 ani).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani au fost reacțiile la locul de vaccinare, febra, iritabilitatea, scăderea apetitului alimentar și creșterea și/sau scăderea duratei de somn.

Într-un studiu clinic efectuat la sugari vaccinați la 2, 3 și 4 luni a fost raportată febră  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , cu frecvență mai mare la sugarii cărora li s-a administrat Prevenar (7-valent) concomitent cu Infanrix hexa (28,3% până la 42,3%), comparativ cu sugarii cărora li s-a administrat doar Infanrix hexa (15,6% până la 23,1%). După o doză de rapel administrată între vârsta de 12 și 15 luni, febra  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  a fost raportată la 50,0% dintre sugarii cărora li s-a administrat Prevenar (7-valent) concomitent cu Infanrix hexa, comparativ cu 33,6% dintre sugarii cărora li s-a administrat doar Infanrix hexa. Aceste reacții au fost în cea mai mare parte moderate (febră mai mică de  $39^{\circ}\text{C}$  sau febră cu valoarea de  $39^{\circ}\text{C}$ ) și tranzitorii.

În timpul schemei de vaccinare primare cu Prevenar 13, a fost observată o creștere a frecvenței reacțiilor la locul de vaccinare la copiii cu vârsta mai mare de 12 luni, comparativ cu incidența observată la sugari.

##### *Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice*

În studiile clinice, profilul de siguranță al Prevenar 13 a fost similar cu cel al Prevenar. Următoarele frecvențe se bazează pe reacțiile adverse evaluate în cadrul studiilor clinice cu Prevenar 13:



### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții de hipersensibilitate, incluzând edem facial, dispnee, bronhospasm.

### Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: convulsii (incluzând convulsii febrile)

Rare: episod hipotonic-hiporeactiv

### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: apetit alimentar scăzut

Frecvente: vărsături, diaree

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate tranzitorii

Mai puțin frecvente: urticarie sau erupții de tip urticarian

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: febră, iritabilitate, orice eritem apărut la locul de vaccinare, indurație/tumefiere sau durere/sensibilitate, somnolență, somn de slabă calitate  
Eritem la locul de vaccinare sau indurație/tumefiere de 2,5 cm–7,0 cm (după doza de rapel și la copii mai mari [cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani])

Frecvente: febră > 39°C, afectare a mișcărilor la locul de vaccinare (din cauza durerii), eritem la locul de vaccinare sau indurație/tumefiere de 2,5 cm–7,0 cm (după schema de vaccinare pentru sugar)

Mai puțin frecvente: eritem la locul de vaccinare, indurație/tumefiere > 7,0 cm, plâns

### *Reacții adverse raportate după punerea pe piață a Prevenar 13*

Cu toate că reacțiile adverse menționate mai jos nu au fost observate în cadrul studiilor clinice cu Prevenar 13 la sugari și copii, acestea sunt considerate ca fiind reacții adverse la Prevenar 13, deoarece au fost raportate după punerea sa pe piață. Deoarece aceste reacții provin din raportări spontane, frecvențele nu au putut fi determinate și sunt considerate ca având frecvență necunoscută.

### Tulburări hematologice și limfatice

limfadenopatie (localizată în regiunea locului de vaccinare)

### Tulburări ale sistemului imunitar

reacție anafilactică/anafilactoidă, incluzând șoc, angioedem

### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

eritem polimorf

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

urticarie la locul de vaccinare, dermatită la locul de vaccinare, prurit la locul de vaccinare, eritem facial tranzitoriu

### Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

Apnee la nou-născuții prematuri cu vârstă foarte mică (născuți la  $\leq 28$  săptămâni de sarcină) (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Gradul de siguranță a fost evaluat la 592 de copii și adolescenți (294 de copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, imunizați anterior cu cel puțin o doză de Prevenar și la 298 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cărora nu li s-a administrat vaccin pneumococic).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani au fost:

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: apetit alimentar scăzut

Frecvente: vărsături, diaree

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate tranzitorii; urticarie sau erupții de tip urticarian

### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: iritabilitate; orice eritem apărut la locul de vaccinare; indurație/tumefiere sau durere/sensibilitate; somnolență; somn de slabă calitate; sensibilitate la locul de vaccinare (incluzând afectare a mișcărilor)

Frecvente: febră

De asemenea, alte reacții adverse observate anterior la sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani pot fi aplicabile la acest grup de vârstă, dar nu au fost observate în acest studiu, posibil din cauza numărului redus al celor incluși în studiu.

### Informații suplimentare pentru grupele speciale de pacienți:

Copiii și adolescenții cu siclemie, infecție cu HIV sau cu transplant de celule stem hematopoietice au avut frecvențe similare ale reacțiilor adverse, cu excepția faptului că cefaleea, vărsăturile, diareea, febra, oboseala, artralgiile și mialgiile au fost foarte frecvente.

### Adulți cu vârsta $\geq 18$ ani și vârstnici

Siguranța a fost evaluată în 7 studii clinice care au inclus 91593 pacienți adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 101 ani. Prevenar 13 a fost administrat la 48806 pacienți adulți, 2616 (5,4%) cu vârsta cuprinsă între 50 și 64 ani și 45291 (92,8%) cu vârsta de 65 ani sau mai mult. Unul din cele 7 studii a

inclus un grup de adulți (n=899) cu vârste cuprinse între 18 și 49 ani, cărora li s-a administrat Prevenar 13 și care nu mai fuseseră vaccinați anterior cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. 1916 dintre pacienții cărora li s-a administrat Prevenar 13 au fost vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, cu cel puțin 3 ani înaintea vaccinării din cadrul studiului, iar 46890 pacienți nu au fost vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent.

O tendință către o frecvență mai mică a reacțiilor adverse a fost asociată cu vârsta mai înaintată; adulții cu vârsta > 65 de ani au raportat mai puține reacții adverse decât adulții mai tineri (indiferent de statusul anterior al vaccinării anti-pneumococice), cele mai frecvente reacții adverse înregistrându-se în general la adulții mai tineri, cu vârste cuprinse între 18 și 29 ani.

În general, categoriile de frecvență au fost similare în cazul tuturor grupelor de vârstă, cu excepția vărsăturilor, care au fost foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ) la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani și frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) la toate celelalte grupe de vârstă, și a febrei, care a fost foarte frecventă la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani și frecventă la toate celelalte grupe de vârstă. Durerea/sensibilitatea severă la locul de vaccinare și limitarea severă a mișcărilor mâinii au fost foarte frecvente la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani și frecvente la toate celelalte grupe de vârstă.

#### *Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice*

Raportările cu privire la reacțiile locale și evenimentele sistemice au fost solicitate zilnic, după fiecare vaccinare, timp de 14 zile în cadrul a 6 studii și timp de 7 zile în cadrul celui alt studiu. Următoarele frecvențe se bazează pe reacțiile adverse evaluate în cadrul studiilor clinice efectuate cu Prevenar 13 la adulți:

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: scădere a apetitului alimentar

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: cefalee

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: diaree; vărsături (la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani)

Frecvente: vărsături (la adulți cu vârsta de 50 ani și peste)

Mai puțin frecvente: greață

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate, incluzând edem facial, dispnee, bronhospasm.

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: erupții cutanate tranzitorii

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: frison, stare de oboseală, eritem apărut la locul de vaccinare, indurație/tumefiere sau durere/sensibilitate (durere/sensibilitate severă la locul de vaccinare a fost foarte frecventă la adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani), limitare a mișcărilor mâinii (limitarea severă a mișcărilor mâinii a fost foarte frecventă la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani)

Frecvente: febră (foarte frecventă la adulții cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani)

Mai puțin frecvente: limfadenopatie localizată la nivelul regiunii locului de vaccinare

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: artralgie, mialgie

În general, nu au existat diferențe semnificative ale frecvenței reacțiilor adverse atunci când Prevenar 13 a fost administrat adulților care au fost vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic.

#### Informații suplimentare pentru grupele speciale de pacienți:

Adulții cu infecție HIV au avut frecvențe similare ale reacțiilor adverse, cu excepția faptului că febra și vărsăturile au fost foarte frecvente și greața frecventă.

Adulții cu transplant de celule stem hematopoietice au avut frecvențe similare ale reacțiilor adverse, cu excepția faptului că febra și vărsăturile au fost foarte frecvente.

Frecvențe mai mari ale unor reacții sistemice au fost observate atunci când Prevenar 13 a fost administrat concomitent cu vaccinul antigripal inactivat trivalent (VTI) comparativ cu administrarea doar a VTI (cefalee, frison, erupții cutanate, scădere a apetitului alimentar, artralgie și mialgie) sau doar a Prevenar 13 (cefalee, stare de oboseală, frison, scădere a apetitului alimentar și artralgie).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

La sugari și copii au fost raportate cazuri de supradozaj cu Prevenar 13, definite prin administrarea dozelor ulterioare la intervale de timp mai mici decât cele recomandate. În general, evenimentele adverse raportate în caz de supradozaj sunt asemănătoare celor raportate în cazul administrării dozelor de Prevenar 13, conform schemelor de vaccinare pediatrică recomandate.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: vaccinuri, vaccinuri pneumococice, codul ATC: J07AL02

Prevenar 13 conține cele 7 polizaharide capsulare pneumococice incluse în Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus 6 polizaharide suplimentare (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), toate conjugate cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub>.

## Gravitatea bolii

### *Sugari și copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani*

Conform programului de supraveghere serotipală în Europa, efectuat înainte de introducerea Prevenar, se estimează că Prevenar 13 acoperă 73-100% (în funcție de țară) dintre serotipurile care determină boala pneumococică invazivă (BPI) la copiii cu vârsta sub 5 ani. La această grupă de vârstă, serotipurile 1, 3, 5, 6A, 7F și 19A sunt responsabile pentru un procent cuprins între 15,6% și 59,7% din cazurile de boală invazivă, în funcție de țară, perioada de timp studiată și utilizarea Prevenar.

Otita medie acută (OMA) este o boală frecventă în copilărie, cu diverse etiologii. Bacteriile pot fi responsabile pentru 60-70% din episoadele clinice de OMA. Infecția cu *S. pneumoniae* este una din cele mai frecvente etiologii de OMA bacteriană în întreaga lume.

Se estimează că Prevenar 13 acoperă peste 90% dintre serotipurile care cauzează BPI rezistentă la terapie antimicrobiană.

### *Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani*

Incidența bolii pneumococice la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani este redusă, totuși există un risc crescut de morbiditate și mortalitate la cei cu co-morbidități existente.

### *Adulți cu vârsta $\geq 18$ ani și vârstnici*

Pneumonia este cea mai frecventă formă de prezentare clinică a bolii pneumococice la adulți.

Incidența raportată a pneumoniei dobândite în comunitate (PDC) și a BPI în Europa variază în funcție de țară, crește cu vârsta începând de la 50 de ani și atinge valorile maxime la indivizii cu vârsta  $\geq 65$  ani. *S. pneumoniae* este cea mai frecventă cauză a PDC, estimându-se a fi responsabil de aproximativ 30% din toate cazurile de PDC care necesită spitalizare la adulții din țările dezvoltate.

Cele mai frecvente manifestări ale BPI la adulți sunt pneumonia cu bacteriemie (aproximativ 80% din BPI la adulți), bacteriemia fără localizare și meningita. Pe baza datelor de supraveghere după introducerea Prevenar dar înainte de introducerea Prevenar 13 în programele de vaccinare din perioada copilăriei, serotipurile pneumococice din Prevenar 13 pot fi responsabile pentru cel puțin 50 – 76% (în funcție de țară) dintre BPI la adulți.

De asemenea, riscul de PDC și de BPI la adulți crește în funcție de afecțiunile medicale preexistente, în mod special asplenie anatomică sau funcțională, diabet zaharat, astm bronșic, afecțiuni cardiovasculare, pulmonare, renale sau hepatice cronice și este cel mai ridicat la cei cu imunosupresie, cum sunt cei cu afecțiuni hematologice maligne sau cu infecție cu HIV.

## Studii clinice privind imunogenitatea Prevenar 13 la sugari, copii și adolescenți

Eficacitatea Prevenar 13 în protecția împotriva BPI nu a fost studiată. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), evaluarea eficacității posibile împotriva BPI la sugari și copii s-a bazat pe o comparație a răspunsurilor imune la cele șapte serotipuri comune între Prevenar 13 și Prevenar, pentru care a fost demonstrată eficacitatea în ceea ce privește protecția (pentru eficacitatea Prevenar (7-valent) la sugari și copii, vezi mai jos). De asemenea, au fost măsurate răspunsurile imune la cele 6 serotipuri suplimentare.

### Studiul pentru Prevenar 13 ce conține conservantul 2-fenoxietanol (2-FE):

Siguranța și imunogenitatea Prevenar 13 ce conține conservantul 2-FE (în forma de prezentare flacon multidoză) administrat sugariilor sănătoși cu vârsta de 8, 12 și 16 săptămâni au fost comparate cu cele ale Prevenar 13 fără adaos de conservant (câte 250 sugari în fiecare grup).

Răspunsurile imune anti-pneumococice au fost comparate folosind criteriul de non-inferioritate, inclusiv procentul subiecților cu concentrație plasmatică a IgG specifice serotipului polizaharidic  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  și compararea MGC-urilor IgG la o lună după aplicarea seriei primare de vaccinare la sugari. În plus, au fost comparate valorile GMT OPA între subiecții care au primit Prevenar 13 cu sau fără 2-FE.

Pentru proporția subiecților care au atins o concentrație  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  a IgG, non-inferioritatea a fost demonstrată la toate cele 13 serotipuri (marginea inferioară a intervalului de încredere (II) 97,5% pentru diferența între grupuri în ceea ce privește procentul de respondenți la  $0,35 \mu\text{g/ml}$  a fost  $>-10\%$ ). În plus, toate cele 13 serotipuri au întrunit criteriul de non-inferioritate predefinit pentru MGC-urile IgG (marginea inferioară a II 97,5% al raportului MGC [RGC] a fost mai mare de 0,5).

În mod corespunzător, valorile GMT OPA au fost similare în ambele grupuri, cu excepția serotipului 3 care a prezentat o valoare mai mică și a serotipului 18C care a prezentat o valoare mai mare, în grupul cărora li s-a administrat Prevenar 13 cu 2-FE.

#### Studiile pentru Prevenar 13 care nu conține conservantul 2-PE

##### *Răspunsurile imune obținute la schema de vaccinare primară care cuprinde trei doze, la sugari*

Au fost efectuate studii clinice într-o serie de țări europene și în S.U.A., utilizând un număr de scheme de vaccinare. Aceste studii au inclus două studii randomizate, de non-inferioritate (Germania utilizând schema primară de vaccinare la 2, 3, 4 luni [006] iar S.U.A. utilizând schema primară de vaccinare la 2, 4, 6 luni [004]). În aceste două studii, răspunsurile imune pneumococice au fost comparate utilizând un set de criterii de non-inferioritate, care au inclus: procentul de subiecți cu concentrație plasmatică a IgG specifice serotipului anti-polizaharidic  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  la o lună după schema primară de vaccinare și compararea mediei geometrice a concentrațiilor IgG (MGC determinată cu ajutorul ELISA); în plus, s-au comparat titrurile anticorpilor funcționali (OPA) la subiecții cărora li s-a administrat Prevenar 13 și Prevenar. Pentru cele șase serotipuri suplimentare, aceste valori au fost comparate cu cel mai slab răspuns înregistrat în rândul tuturor celor șapte serotipuri comune, la pacienții la care s-a administrat Prevenar.

Datele comparative demonstrând non-inferioritatea răspunsului imun, provenite din studiul 006, pe baza proporției de sugari la care s-au atins concentrații plasmatice ale anticorpilor IgG anti-polizaharide  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , sunt prezentate în Tabelul 1. Rezultatele studiului 004 sunt similare. Non-inferioritatea Prevenar 13 (marginea inferioară II 95% pentru diferența între grupuri în ceea ce privește procentul de respondenți la  $0,35 \mu\text{g/ml}$  a fost  $>-10\%$ ) a fost demonstrată pentru toate cele 7 serotipuri comune, cu excepția serotipului 6B în studiul 006 și a serotipurilor 6B și 9V în studiul 004, pentru care diferența în acest sens a fost mică. Toate cele șapte serotipuri comune au întrunit criteriile de non-inferioritate predefinite pentru MGC-urile IgG determinate cu ajutorul ELISA. Comparativ cu Prevenar, Prevenar 13 a indus concentrații plasmatice comparabile, deși puțin mai mici, ale anticorpilor pentru cele 7 serotipuri comune. Relevanța clinică a acestor diferențe nu este cunoscută.

În studiul 006, criteriile de non-inferioritate au fost întrinite pentru cele 6 serotipuri suplimentare, pe baza proporției de sugari la care s-au atins concentrații plasmatice de anticorpi  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  și a comparării MGC-urilor IgG determinate cu ajutorul ELISA; pentru studiul 004, aceste criterii au fost întrinite pentru 5 din cele 6 serotipuri, excepție făcând serotipul 3. Pentru serotipul 3, procentul celor la care s-a administrat Prevenar 13 și au prezentat concentrații plasmatice ale IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  a fost de 98,2% (studiul 006) și de 63,5% (studiul 004).

<b>Tabelul 1: Comparare a proporției subiecților la care s-a atins o concentrație plasmatică a anticorpilor IgG anti-polizaharide pneumococice <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> după administrarea celei de a 3-a doze din seria de vaccinare pentru sugari – studiul 006</b>			
<b>Serotipuri</b>	<b>Prevenar 13 (%) (N=282-285)</b>	<b>Prevenar 7-valent (%) (N=277-279)</b>	<b>Diferență (ÎI 95%)</b>
<b>Serotipuri de Prevenar 7-valent</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
<b>Serotipuri suplimentare în Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)
* Serotipul din compoziția Prevenar care a prezentat cea mai scăzută rată de răspuns procentuală a fost 6B, în studiul 006 (87,1%).			

În studiile 004 și 006, Prevenar 13 a determinat formarea de anticorpi funcționali la toate cele 13 serotipuri incluse în vaccin. În cazul celor 7 serotipuri comune nu s-a constatat nicio diferență între grupuri în ceea ce privește proporția subiecților cu titruri OPA  $\geq 1:8$ . Pentru fiecare din cele șapte serotipuri comune, la  $> 96\%$  și  $> 90\%$  dintre cei la care s-a administrat Prevenar 13 s-a atins un titru OPA  $\geq 1:8$  la o lună după schema de vaccinare primară în studiul 006 respectiv, în studiul 004.

Pentru fiecare din cele 6 serotipuri suplimentare, Prevenar 13 a indus titruri OPA  $\geq 1:8$  la 91,4% până la 100% dintre persoanele vaccinate la o lună după schema de vaccinare primară, în studiile 004/006. Mediile geometrice ale titrurilor anticorpilor funcționali (OPA) pentru serotipurile 1, 3 și 5 au fost mai mici decât titrurile anticorpilor îndreptați împotriva a fiecare dintre celelalte serotipuri suplimentare; relevanța clinică a acestei constatări din punct de vedere al eficacității protecției nu este cunoscută.

#### *Răspunsurile imune obținute la schema de vaccinare primară care cuprinde două doze la sugari*

Imunogenicitatea după administrarea seriei de două doze la sugar a fost evaluată în cadrul a patru studii. Proporția sugarilor care au atins o valoare  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  a concentrației plasmatice ale IgG anti-polizaharide capsulare pneumococice, la o lună după administrarea celei de-a doua doze, s-a situat între 79,6% și 98,5% pentru 11 din cele 13 serotipuri incluse în vaccin. Proporții mai mici de sugari au atins acest prag al concentrației plasmatice de anticorpi pentru serotipul 6B (între 27,9% și 57,3%) și 23F (între 55,8% și 68,1%) în toate studiile în care s-a utilizat o schemă de vaccinare în lunile 2, 4, comparativ cu 58,4% pentru serotipul 6B și 68,6% pentru serotipul 23F într-un studiu în care s-a utilizat o schemă de vaccinare în lunile 3, 5. După doza de rapel, toate serotipurile din compoziția vaccinului, inclusiv 6B și 23F, au indus răspunsuri imune concordante cu cele obținute printr-o preimunizare adecvată, cu o schemă de vaccinare primară care cuprinde două doze. În cadrul unui studiu efectuat în Marea Britanie, răspunsurile prin producerea de anticorpi funcționali (OPA) au fost comparabile pentru toate serotipurile, inclusiv 6B și 23F, în grupurile de studiu tratate cu Prevenar și Prevenar 13, după schema de vaccinare primară la vârsta de două și patru luni și după doza de rapel la vârsta de 12 luni. În cazul celor la care s-a administrat Prevenar 13, proporția respondenților cu titru OPA  $\geq 1:8$  a fost de cel puțin 87% după schema de vaccinare la sugar și de cel puțin 93% după administrarea dozei de rapel. Mediile geometrice ale titrurilor OPA pentru serotipurile 1, 3 și 5 au fost

mai mici decât titrurile anticorpilor îndreptați împotriva a fiecare dintre celelalte serotipuri suplimentare; relevanța clinică a acestei constatări nu este cunoscută.

#### Răspunsurile la administrarea dozelor de rapel după schemele de vaccinare primare care cuprind două doze și trei doze la sugari

După administrarea dozei de rapel, concentrațiile plasmatice de anticorpi au crescut comparativ cu titrul anterior dozei de rapel, pentru toate cele 13 serotipuri. Concentrațiile plasmatice de anticorpi după administrarea dozei de rapel au fost mai mari pentru cele 12 serotipuri, comparativ cu cele obținute după administrarea seriei de vaccinare primară la sugar. Aceste observații concordă cu o preimunizare adecvată (inducerea memoriei imunologice). Răspunsul imun față de serotipul 3 în urma administrării dozei de rapel nu a fost mai mare comparativ cu cel constat după schema de vaccinare la sugar; relevanța clinică a acestei constatări privind inducerea memoriei imunologice față de serotipul 3 nu este cunoscută.

Răspunsurile în anticorpi la dozele de rapel care au urmat schemei de vaccinare primară la sugar, formată din două doze, respectiv din trei doze, au fost comparabile pentru toate cele 13 serotipuri incluse în vaccin.

La copiii cu vârsta cuprinsă între 7 luni și 5 ani, administrarea unor scheme de imunizare tardivă corespunzătoare vârstei (după cum este descris la pct. 4.2) a dus la obținerea unor titruri de anticorpi sub formă de IgG anti-polizaharide capsulare, pentru fiecare din cele 13 serotipuri, cel puțin comparabile cu cele obținute după administrarea schemei de vaccinare primară la sugar, formată din trei doze.

Persistența anticorpilor și memoria imunologică au fost testate într-un studiu efectuat la copii sănătoși cărora li s-a administrat o singură doză de Prevenar 13 la cel puțin 2 ani după ce au fost imunizați fie cu 4 doze de Prevenar, fie cu o serie de 3 doze de Prevenar urmată de administrarea de Prevenar 13 la vârsta de 12 luni, fie cu 4 doze de Prevenar 13.

O singură doză de Prevenar 13, administrată la copii cu vârsta aproximativă de 3,4 ani, indiferent de istoricul vaccinării cu Prevenar sau Prevenar 13, a determinat un răspuns robust al anticorpilor, atât pentru cele 7 serotipuri comune, cât și pentru cele 6 serotipuri suplimentare ale Prevenar 13.

Încă de la introducerea pe piață a Prevenar 7-valent în anul 2000, datele de supraveghere pentru boala pneumococică nu au evidențiat scăderea de-a lungul timpului a imunității dobândite prin administrarea Prevenar în perioada copilăriei.

#### Sugari prematuri

Siguranța și imunogenicitatea Prevenar 13 administrat la vârsta de 2, 3, 4 și 12 luni au fost evaluate la aproximativ 100 de sugari născuți prematur (media vârstei gestaționale estimată [VGE] 31 săptămâni; interval 26 până la 36 săptămâni) și comparate cu cele pentru aproximativ 100 de sugari născuți la termen (media VGE 39 săptămâni, interval 37 până la 42 săptămâni).

Răspunsurile imune la sugarii prematuri și la cei născuți la termen au fost comparate utilizând proporția de subiecți care au obținut o concentrație plasmatică a anticorpilor IgG anti-polizaharide pneumococice  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  la 1 lună după schema de administrare la sugari, modalitatea utilizată pentru comparațiile de imunogenitate ale Prevenar 13 cu Prevenar fiind conform instrucțiunilor OMS.

În grupul de sugari prematuri, mai mult de 85% au obținut o concentrație plasmatică a anticorpilor IgG anti-polizaharide pneumococice  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  la 1 lună după efectuarea schemei de administrare la sugari, cu excepția serotipurilor 5 (71,7%), 6A (82,7%) și 6B (72,7%). Pentru aceste 3 serotipuri, proporția de respondenți dintre sugarii prematuri a fost semnificativ mai mică, comparativ cu sugarii născuți la termen. La aproximativ o lună după administrarea dozei de la vârsta de 12 luni, procentul subiecților din fiecare grup care au atins același prag al concentrației de anticorpi a fost  $>97\%$ , cu



excepția serotipului 3 (71% la sugarii prematuri și 79% la sugarii născuți la termen). Nu se cunoaște dacă memoria imunologică la toate serotipurile este indusă la sugarii prematuri. În general, GMC ale IgG specifice serotipurilor au fost mai mici pentru sugarii prematuri, comparativ cu sugarii născuți la termen.

După efectuarea schemei de vaccinare la sugari, valorile GMT ale OPA au fost similare la sugarii prematuri, comparativ cu sugarii născuți la termen, cu excepția serotipului 5, pentru care valoarea a fost mai scăzută la sugarii prematuri. După administrarea dozei de la vârsta de 12 luni, valorile GMT ale OPA, comparativ cu cele obținute după efectuarea schemei de vaccinare la sugar, au fost similare sau mai scăzute pentru 4 serotipuri (4, 14, 18C și 19F) și au fost semnificativ statistic mai mari pentru 6 din 13 serotipuri (1, 3, 5, 7F, 9V și 19A) la sugarii prematuri, comparativ cu 10 din 13 serotipuri (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A și 23F) la sugarii născuți la termen.

#### Copii (12-59 luni) imunizați complet cu Prevenar (7-valent)

După administrarea unei singure doze de Prevenar 13 la copii (12-59 luni) care sunt considerați complet imunizați cu Prevenar (7-valent) (o serie inițială de 2 sau 3 doze, urmată de rapel), procentul celor la care se ating concentrații plasmatice ale IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  și titruri ale OPA  $\geq 1:8$  a fost de cel puțin 90%. Cu toate acestea, 3 (serotipurile 1, 5 și 6A) din cele 6 serotipuri suplimentare au prezentat valori mai mici ale IgG GMC și ale OPA GMT, comparativ cu valorile observate la copii la care s-a efectuat cel puțin o vaccinare anterioară cu Prevenar 13. Relevanța clinică a valorilor mai scăzute ale CMC și ale GMT nu este cunoscută în prezent.

#### Copii nevaccinați (12-23 luni)

Studiile efectuate la copii nevaccinați (12-23 luni) cu Prevenar (7-valent) au demonstrat că a fost suficientă utilizarea a 2 doze pentru a se atinge concentrații plasmatice ale IgG pentru serotipurile 6B și 23F similare celor induse de administrarea unei serii de 3 doze la sugar.

#### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani

Într-un studiu clinic deschis, efectuat la 592 de copii și adolescenți sănătoși, incluzând pe cei cu astm bronșic (17,4%) care pot fi predispuși la infecția pneumococică, Prevenar 13 a indus răspuns imun la toate cele 13 serotipuri. S-a administrat o singură doză de Prevenar 13 la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, vaccinați anterior cu cel puțin o doză de Prevenar și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cărora nu li s-a administrat niciodată vaccin pneumococic.

Atât la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, cât și la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, răspunsul imun la Prevenar 13 a fost non-inferior față de răspunsul imun la Prevenar pentru cele 7 serotipuri comune și față de răspunsul imun la Prevenar 13 pentru cele 6 serotipuri suplimentare, comparativ cu răspunsul imun obținut după administrarea celei de a patra doze la sugarii vaccinați la vârsta de 2, 4, 6 și 12-15 luni; răspunsul imun a fost evaluat pe baza concentrației plasmatice a IgG.

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, media geometrică a titrurilor OPA (GMT) la o lună după vaccinare a fost non-inferioară față de mediile geometrice ale titrurilor OPA (GMT) în grupul cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani, pentru 12 din 13 serotipuri (cu excepția serotipului 3).

#### Răspunsul imun după administrarea subcutanată

Administrarea subcutanată a Prevenar 13 a fost evaluată într-un studiu non-comparativ, la 185 sugari și copii japonezi sănătoși, cărora li s-au administrat 4 doze la vârsta de 2 luni, 4 luni, 6 luni și între 12 și 15 luni. Studiul a demonstrat faptul că siguranța și imunogenitatea au fost, în general, comparabile cu observațiile efectuate în cadrul studiilor cu administrare intramusculară.

## Eficiența Prevenar 13

### Boală pneumococică invazivă

Datele publicate de Public Health England au arătat că, în Anglia și Țara Galilor, la patru ani după introducerea administrării Prevenar la sugar sub formă de schemă de vaccinare inițială cu două doze, cu o doză de rapel în al doilea an de viață, cu acoperire vaccinală de 94% s-a înregistrat o reducere de 98% (ÎÎ 95% 95; 99) a cazurilor de boală cauzate de cele 7 serotipuri conținute în compoziția vaccinului. Ulterior, la patru ani după trecerea la Prevenar 13, reducerea suplimentară a incidenței BPI cauzată de cele 7 serotipuri incluse în Prevenar s-a încadrat între 76%, la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani și 91% la copiii cu vârsta cuprinsă între 5-14 ani. Reducerile specifice serotipurilor pentru fiecare dintre cele 5 serotipuri suplimentare incluse în Prevenar 13 (nu s-au observat cazuri de BPI cu serotipul 5) pe grupe de vârstă sunt prezentate în Tabelul 2 și s-au încadrat între 68% (serotipul 3) și 100% (serotipul 6A) la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani. S-au observat reduceri semnificative ale incidenței și la grupele de vârstă mai mari, care nu au fost vaccinate cu Prevenar 13 (efect indirect).

<b>Tabelul 2: Numărul de cazuri și ratele de reducere a incidenței BPI specifice serotipurilor în 2013/14 comparativ cu 2008/09-2009/10 (2008/10), în funcție de vârstă, în Anglia și Țara Galilor</b>									
	<b>&lt;5 ani</b>			<b>5 - 64 ani</b>			<b>≥65 ani</b>		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% Reducere incidență (ÎÎ 95%*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% Reducere incidență (ÎÎ 95%*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% Reducere incidență (ÎÎ 95%*)
<b>Serotipuri suplimentare acoperite de Prevenar 13</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<sup>§</sup> Corectat pentru proporția eşantioanelor serotipate, lipsa datelor cu privire la vârstă, numitorul comparativ cu 2009/10 și tendința incidenței totale a bolii pneumococice invazive până în 2009/10 (după care nu s-a mai aplicat nicio corecție pentru tendința bolii). <sup>*</sup> ÎÎ 95% ajustat în creștere dintr-un interval Poisson bazat pe o supradispersie de 2,1 observat într-un model al datelor pentru toate cazurile de BPI pe 2000-06, pre-Prevenar. <sup>**</sup> p<0,005 pentru a acoperi 6A, unde p=0,002									

### Otită medie (OM)

Impactul Prevenar 13 asupra OM a fost documentat într-un studiu publicat, care a fost efectuat în Israel, utilizând o schemă de vaccinare inițială cu 2 doze, urmată de administrarea unei doze de rapel în al doilea an de viață, în cadrul unui sistem de supraveghere activă a populației din Israel, care a inclus culturi din lichidul provenit din urechea medie, obținut prin timpanocenteză de la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani diagnosticați cu OM.

În urma introducerii Prevenar și, ulterior, a Prevenar 13, s-a înregistrat o reducere a incidenței OM de la 2,1 la 0,1 cazuri la 1000 copii (95%) pentru serotipurile din Prevenar plus serotipul 6A și o reducere a incidenței de la 0,9 la 0,1 cazuri la 1000 copii (89%) pentru serotipurile suplimentare 1, 3, 5, 7F și 19A din Prevenar 13. Incidența anuală globală a cazurilor de OM cu pneumococ a scăzut de la 9,6 la 2,1 cazuri la 1000 copii (78%) între iulie 2004 (înainte de introducerea Prevenar) și iunie 2013 (după introducerea Prevenar 13).

### *Pneumonie*

În cadrul unui studiu observațional multicentric efectuat în Franța, de comparare a perioadelor dinainte și după trecerea de la Prevenar la Prevenar 13, s-a înregistrat o reducere de 16% (2060 până la 1725 cazuri) a tuturor cazurilor de pneumonie dobândită în comunitate (PDC) consemnate în secțiile de urgență, la copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 15 ani. Reducerile au fost de 53% (167 până la 79 cazuri) ( $p < 0,001$ ) pentru cazurile de PDC cu pleurezie și de 63% (64 până la 24 cazuri) ( $p < 0,001$ ) pentru cazurile de PDC de etiologie pneumococică confirmată microbiologic. În al doilea an după introducerea Prevenar 13, numărul total de cazuri de PDC cauzate de cele 6 serotipuri suplimentare conținute în compoziția vaccinului incluse în Prevenar 13 a fost redus de la 27 la 7 izolate (74%).

Reducerea cazurilor de pneumonie de orice cauză a fost mai pronunțată în grupurile cu vârsta mai mică vaccinate, cu o scădere de 31,8% (757 până la 516 cazuri) în grupurile cu vârsta  $< 2$  ani și, respectiv, 16,6% (833 până la 695 cazuri) în grupurile cu vârsta cuprinsă între 2-5 ani. Incidența la copiii mai mari ( $> 5$  ani), predominant nevaccinați nu s-a schimbat pe durata studiului.

În cadrul unui sistem de supraveghere continuă (2004 - 2013) pentru documentarea impactului Prevenar și, ulterior, al Prevenar 13 asupra PDC la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani din sudul Israelului cărora li s-a administrat o schemă de vaccinare inițială cu 2 doze, cu o doză de rapel în al doilea an de viață s-a înregistrat o reducere de 68% (II 95% 73; 61) a vizitelor în regim ambulatoriu și de 32% (II 95% 39; 22) a spitalizărilor pentru PDC alveolară în urma introducerii Prevenar 13, în comparație cu perioada dinainte de introducerea Prevenar.

### Efectul asupra portajului rinofaringian

Într-un studiu de supraveghere epidemiologică desfășurat în Franța, la copiii diagnosticați cu otită medie acută au fost evaluate modificările în serotipurile identificate în portajul rinofaringian (RF), după introducerea Prevenar (7-valent) și, ulterior, a Prevenar 13. Prevenar 13 a redus semnificativ portajul RF al celor 6 serotipuri adiționale (și al serotipului 6C) per ansamblu și individual, pentru serotipurile 6C, 7F, 19A, comparativ cu Prevenar. O reducere a portajului a fost observată și pentru serotipul 3 (2,5% comparativ cu 1,1%;  $p = 0,1$ ). Nu s-a observat portaj cu serotipurile 1 și 5.

Efectul vaccinurilor pneumococice conjugate asupra portajului rinofaringian a fost evaluat într-un studiu dublu-orb, randomizat, desfășurat în Israel, în cadrul căruia sugarilor li s-a administrat fie Prevenar 13, fie Prevenar (7-valent), la vârsta de 2, 4, 6 și 12 luni. Prevenar 13 a redus semnificativ colonizarea rinofaringiană nou identificată cu cele 6 serotipuri adiționale (și cu serotipul 6C) per ansamblu și individual, pentru serotipurile 1, 6A, 6C, 7F, 19A, comparativ cu Prevenar. Nu s-a observat nicio reducere a serotipului 3, iar în cazul serotipului 5, colonizarea nu a fost suficient de frecventă pentru a evalua impactul. Pentru 6 din cele 7 serotipuri comune rămase, au fost observate incidențe similare ale colonizării RF la ambele grupuri vaccinate; în cazul serotipului 19F s-a observat o reducere semnificativă.

În acest studiu au fost documentate reducerile serotipurilor 19A, 19F și 6A ale *S. pneumoniae*, nesusceptibile la un număr de antibiotice. Reducerile au fost între 34% și 62%, în funcție de serotip și de antibiotic.

### Eficacitatea protecției conferite de Prevenar (vaccin 7-valent) la sugari și copii

Eficacitatea Prevenar 7-valent a fost evaluată în cadrul a două studii majore – studiul Northern California Kaiser Permanente (NCKP) și studiul Finnish Otitis Media (FinOM). Ambele studii au fost randomizate, în regim dublu orb, cu control activ, în care sugarii au fost randomizați pentru a li se administra fie Prevenar, fie vaccin de control (pentru NCKP, vaccin anti-meningococic de serogrup C, conjugat cu CRM [MnCC]; pentru FinOM, vaccin anti-hepatită B), într-o serie formată din patru doze, administrate la vârsta de 2, 4, 6 și 12-15 luni. Rezultatele referitoare la eficacitate ale acestor studii (pentru boala pneumococică invazivă, pneumonie și otită medie acută) sunt prezentate mai jos (Tabelul 3).

<b>Tabelul 3: Sumarul rezultatelor de eficacitate pentru Prevenar 7-valent<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>EV<sup>2</sup></b>	<b>ÎÎ 95%</b>
NCKP: BPI cu serotipuri incluse în vaccin <sup>3</sup>	30,258	97%	85, 100
NCKP: Pneumonie manifestă clinic, cu radiografie toracică anormală	23,746	35%	4, 56
NCKP: Otită medie acută (OMA) <sup>4</sup>	23,746		
Total episoade		7%	4, 10
OMA recurentă (3 episoade în 6 luni sau 4 episoade în 1 an)		9%	3, 15
OMA recurentă (5 episoade în 6 luni sau 6 episoade în 1 an)		23%	7, 36
Amplasare tub pentru timpanostomie		20%	2, 35
FinOM: OMA	1,662		
Total episoade		6%	-4, 16
Toate OMA pneumococice		34%	21, 45
OMA cu serotipuri incluse în vaccin		57%	44, 67

<sup>1</sup>Per protocol  
<sup>2</sup>Eficacitatea vaccinului  
<sup>3</sup>între octombrie 1995 și 20 aprilie 1999  
<sup>4</sup>între octombrie 1995 și 30 aprilie 1998

### Eficiența Prevenar (7-valent)

Eficiența (prin efect atât direct cât și indirect) a Prevenar 7-valent împotriva bolii pneumococice a fost evaluată în cadrul programelor de imunizare cu schema de vaccinare primară la sugar, formată atât din două cât și din trei doze, fiecare urmate de doze de rapel (Tabelul 4). În urma utilizării pe scară largă a Prevenar, incidența BPI a fost redusă în mod consistent și substanțial.

În Marea Britanie, utilizând metoda de screening, valorile estimate ale eficienței specifice pentru fiecare serotip pentru schema de vaccinare cu două doze la vârsta sub 1 an au fost de 66% (-29, 91%) și 100% (25, 100%) pentru serotipurile 6B respectiv, 23F.

<b>Tabelul 4. Sumarul rezultatelor de eficiență pentru Prevenar 7-valent, în cazul bolii pneumococice invazive</b>			
<b>Țara (anul introducerii)</b>	<b>Schemă recomandată</b>	<b>Remiterea bolii, %</b>	<b>ÎÎ 95%</b>
Marea Britanie (Anglia și Țara Galilor) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 luni	Serotipurile din vaccin: Două doze sub vârsta de 1 an: 85%	49, 95%
SUA (2000)	2, 4, 6, +12 - 15 luni		
Copii < 5 <sup>2</sup>		Serotipurile din vaccin: 98% Toate serotipurile: 77%	97, 99% 73, 79%
Persoane ≥ 65 <sup>3</sup>		Serotipurile din vaccin: 76% Toate serotipurile: 38%	NC NC
Canada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 luni	Toate serotipurile: 73% Serotipurile din vaccin: 99% pentru seria formată din 2 doze la sugar 100% pentru schema completată	NC 92, 100% 82, 100%
<sup>1</sup> Copii cu vârsta < 2 ani. Eficiența calculată a vaccinului conform datelor din iunie 2008 (metoda Broome) <sup>2</sup> Date din 2005 <sup>3</sup> Date din 2004 <sup>4</sup> Copii cu vârsta < 5 ani. Între ianuarie 2005 și decembrie 2007. Eficiența completă pentru schema de rutină 2+1 nu este încă disponibilă			

#### *Otită medie acută*

De la introducerea Prevenar într-un program național de imunizare, Eficiența acestuia în cadrul unei scheme 3+1 a fost observată și în cazul otitei medii acute și al pneumoniei. Conform unei evaluări retrospective asupra unei baze de date de mari dimensiuni, pentru asigurări de sănătate, din SUA, vizitele medicale cauzate de OMA s-au redus cu 42,7% (ÎÎ 95%, 42,4-43,1%) iar prescripțiile pentru OMA cu 41,9% la copiii cu vârsta sub 2 ani, comparativ cu un moment inițial de dinainte de autorizare (2004 față de 1997-99). Conform unei analize similare, spitalizările și vizitele medicale în ambulatoriu, pentru pneumonia de orice cauză, s-au redus cu 52,4% respectiv, 41,1%. Pentru evenimentele identificate în mod specific ca pneumonie pneumococică, reducerea observată a spitalizărilor și vizitelor medicale în ambulatoriu a fost de 57,6% respectiv, 46,9%, la copiii cu vârsta sub 2 ani, comparativ cu un moment inițial de dinainte de autorizare (2004 față de 1997-99). Cu toate că nu poate fi dedusă o relație directă de tip cauză-efect pe baza acestui tip de analize observaționale, aceste constatări sugerează faptul că Prevenar joacă un rol important în reducerea încărcării patologice determinate de afectarea mucoaselor (OMA și pneumonie) în populația țintă.

#### Studiu de eficacitate la adulții cu vârsta de 65 ani și peste

Eficacitatea împotriva PDC și BPI cu un pneumococ din tipurile vaccinale (TV) a fost evaluată în cadrul unui studiu de amploare randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults – Studiu privind imunizarea împotriva pneumoniei dobândite în comunitate la adulți, CAPiTA), desfășurat în Olanda. La 84496 subiecți cu vârsta de 65 ani și peste s-a administrat o doză unică de vaccin Prevenar 13 sau placebo, într-un raport de randomizare de 1:1.

Studiul CAPiTA a înrolat voluntari cu vârsta de 65 de ani și peste, ale căror caracteristici demografice și de sănătate pot să difere de cele ale persoanelor care intenționează să se vaccineze.

Un prim episod de pneumonie confirmată prin radiografie toracică ce a necesitat spitalizare a fost identificat la aproximativ 2% din această populație (n=1814 subiecți), dintre care 329 cazuri au fost de PDC pneumococică confirmată și 182 cazuri au fost de PDC cu un pneumococ din TV la populația conform protocolului și cea cu intenție de tratament modificată (IDTm).

Eficacitatea a fost demonstrată pentru criteriile de evaluare primare și secundare, la populația conform protocolului (Tabelul 5).

<b>Tabelul 5: Eficacitatea vaccinului (EV) pentru criteriile de evaluare primare și secundare din studiul CAPiTA (la populația conform protocolului)</b>					
<b>Criteriu de evaluare a eficacității</b>	<b>Cazuri</b>			<b>EV (%) (ÎI 95,2%)</b>	<b>Valoarea p</b>
	<b>Total</b>	<b>Grupul Prevenar 13</b>	<b>Grupul placebo</b>		
<i>Criteriu primar de evaluare</i>					
<b>Primul episod de PDC confirmată cu un pneumococ din TV</b>	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Criterii secundare de evaluare</i>					
<b>Primul episod de PDC confirmată FB/NI<sup>1</sup> cu un pneumococ din tipurile vaccinale</b>	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
<b>Primul episod de BPI-TV<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> FB/NI – fără bacteriemie/neinvazivă <sup>2</sup> BPI-TV – boala pneumococică invazivă cu un pneumococ din tipurile vaccinale					

Durata eficacității protecției împotriva unui prim episod de PDC cu un pneumococ din TV, PDC FB/NI cu un pneumococ din TV și BPI-TV s-a extins pe întreaga perioadă de 4 ani a studiului.

Studiul nu a fost proiectat pentru demonstrarea eficacității în subgrupuri, iar numărul de subiecți cu vârsta de 85 de ani și peste nu a fost suficient pentru a demonstra eficacitatea în cadrul acestui grup de vârstă.

O analiză *post-hoc* a fost utilizată pentru a estima următoarele rezultate de sănătate publică față de PDC clinică (așa cum este definită în studiul CAPiTA, și pe baza constatărilor clinice, independent de infiltratul radiologic sau confirmarea etiologică): eficacitatea vaccinului (EV), rata de reducere a incidenței (RRI) și numărul necesar pentru vaccinare (NNV) (Tabelul 6).

RRI, denumită și incidența bolii prevenibilă prin vaccinare, este numărul de cazuri de boală prevenibilă prin vaccinare per 100.000 persoană-ani de observație.

În Tabelul 6, NNV este o măsură care cuantifică numărul de persoane care trebuie să fie vaccinate pentru a preveni un caz clinic de PDC.

Tabelul 6: Eficacitatea vaccinului (EV) împotriva PDC clinică*							
	Episoade		Eficacitatea vaccinului <sup>1</sup> % (ÎÎ 95%) (valoarea p unilaterială)	Incidența per 100.000 persoană-ani de observație (PAO)		Rata de reducere a incidenței <sup>2</sup> (ÎÎ 95%)	Numărul necesar pentru vaccinare <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Placebo		Prevenar 13	Placebo		
Analiza tuturor episoadelor	1375	1495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Analiza primului episod	1126	1214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

\* Pacienți cu cel puțin 2 dintre următoarele: tuse, spută purulentă, temperatura >38°C sau <36,1°C; pneumonie (constatări auscultatorii); leucocitoză; valoarea proteinei C reactive >3 ori limita superioară a normalului; hipoxemie cu o presiune parțială a oxigenului <60 mm Hg în timp ce respiră aer ambiental.

<sup>1</sup> Pentru a calcula EV a fost utilizat un model de regresie Poisson cu efecte aleatorii.

<sup>2</sup> Per 100.000 persoană-ani de observație. RRI este calculată ca incidența în cadrul grupului placebo minus incidența în cadrul grupului cu vaccinare, și a fost echivalentă matematic cu EV × incidența în cadrul grupului placebo.

<sup>3</sup> Pe baza unei proiecții cu durata de 5 ani. NNV nu este o rată, dar în schimb indică numărul de cazuri prevenite pentru un număr dat de persoane vaccinate. NNV încorporează, de asemenea, durata studiului sau durata de protecție și este calculat ca 1 împărțit la produsul dintre RRI și durata de protecție (sau durata studiului) (=1/(RRI × durata).

#### Studii de imunogenicitate la adulți cu vârsta ≥ 18 ani și vârstnici

La adulți, nu au fost definite praguri ale concentrațiilor plasmatice ale IgG anti-polizaharide capsulare pneumococice specifice unui serotip și asociate cu protecție. În toate studiile clinice pivot, pentru evaluarea eficacității potențiale împotriva bolilor pneumococice invazive și a pneumoniei, a fost utilizată proba opsono-fagocitozei (OPA), un test surogat, cu specificitate de serotip. A fost calculată media geometrică a titrurilor OPA (GMT), determinate la 1 lună după fiecare vaccinare. Titrurile OPA sunt exprimate ca reciproca celor mai mari valori ale diluțiilor serice care reduc cu cel puțin 50% supraviețuirea pneumococilor.

Studiile pivot efectuate cu Prevenar 13 au fost proiectate să demonstreze că răspunsurile OPA cu anticorpi funcționali sunt non-inferioare pentru cele 13 serotipuri, iar pentru unele serotipuri sunt chiar superioare celor 12 serotipuri comune cu cele din vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], la o lună după administrarea vaccinului. Răspunsul la serotipul 6A, care este specific Prevenar 13, a fost demonstrat prin creșterea de 4 ori a titrurilor OPA specifice față de nivelurile dinaintea imunizării.

În Europa și SUA au fost efectuate cinci studii clinice pentru evaluarea imunogenicității Prevenar 13 la diferite grupe de vârstă, care au variat de la 18-95 ani. Studiile clinice cu Prevenar 13 pun în prezent la dispoziție date care demonstrează imunogenicitatea la adulții cu vârsta de 18 ani și peste, incluzând adulții cu vârsta de 65 ani și peste care au fost vaccinați anterior cu una sau mai multe doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent cu 5 ani înaintea înrolării în studiu. Fiecare studiu a inclus adulți sănătoși și adulți imuno-competenți cu afecțiuni pre-existente stabile, cunoscute ca predispozante pentru infecția pneumococică (de exemplu, boală cardiovasculară cronică, boală pulmonară cronică incluzând astmul bronșic, boli renale și diabet zaharat, boală hepatică cronică, inclusiv hepatita alcoolică) și adulți cu factori de risc cum sunt fumatul și abuzul de alcool etilic.

Imunogenicitatea și siguranța Prevenar 13 au fost demonstrate la adulții cu vârsta de 18 ani și peste, inclusiv la cei care au fost vaccinați anterior cu un vaccin pneumococic polizaharidic.

*Adulți nevaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent*

Într-un studiu comparativ direct desfășurat la adulți cu vârsta cuprinsă între 60-64 ani, subiecților li s-a administrat o doză unică de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. În același studiu, la un alt grup de adulți cu vârsta cuprinsă între 50-59 ani și la un alt grup de adulți cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani s-a administrat o doză unică de Prevenar 13.

Tabelul 7 compară valorile GMT OPA la 1 lună după administrare, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent și la cei cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13.

<b>Tabel 7: valorile GMT OPA la 1 lună după administrare, la pacienți cu vârsta de 60-64 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23) și la cei cu vârsta de 50-59 ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13<sup>a,b,c</sup></b>							
	<b>Prevenar 13</b>	<b>Prevenar 13</b>	<b>PPSV23</b>	<b>Prevenar 13</b>		<b>Prevenar 13 față de</b>	
	<b>50-59 ani</b>	<b>60-64 ani</b>	<b>60-64 ani</b>	<b>50-59 ani față de</b>		<b>PPSV23,</b>	
	<b>N=350-384</b>	<b>N=359-404</b>	<b>N=367-402</b>	<b>60-64 ani</b>		<b>60-64 ani</b>	
<b>Serotip</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(Î 95%)</b>	<b>GMR</b>	<b>(Î 95%)</b>
1	200	146	104	1,4	(1,08; 1,73)	1,4	(1,10; 1,78)
3	91	93	85	1,0	(0,81; 1,19)	1,1	(0,90; 1,32)
4	2833	2062	1295	1,4	(1,07; 1,77)	1,6	(1,19; 2,13)
5	269	199	162	1,4	(1,01; 1,80)	1,2	(0,93; 1,62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1,7	(1,30; 2,15)	12,1	(8,63; 17,08)
6B	3212	1984	788	1,6	(1,24; 2,12)	2,5	(1,82; 3,48)
7F	1520	1120	405	1,4	(1,03; 1,79)	2,8	(1,98; 3,87)
9V	1726	1164	407	1,5	(1,11; 1,98)	2,9	(2,00; 4,08)
14	957	612	692	1,6	(1,16; 2,12)	0,9	(0,64; 1,21)
18C	1939	1726	925	1,1	(0,86; 1,47)	1,9	(1,39; 2,51)
19A	956	682	352	1,4	(1,16; 1,69)	1,9	(1,56; 2,41)
19F	599	517	539	1,2	(0,87; 1,54)	1,0	(0,72; 1,28)
23F	494	375	72	1,3	(0,94; 1,84)	5,2	(3,67; 7,33)

<sup>a</sup> Non-inferioritatea a fost definită ca marginea inferioară a Î 95% pentru GMR mai mare decât 0,5.  
<sup>b</sup> Răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a Î 95% pentru GMR mai mare decât 1.  
<sup>c</sup> Pentru serotipul 6A<sup>†</sup>, care este specific pentru Prevenar 13, răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a Î 95% pentru GMR mai mare decât 2.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani, valorile GMT ale OPA pentru Prevenar 13 au fost non-inferioare valorilor GMT ale OPA obținute pentru vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, pentru cele douăsprezece serotipuri comune celor două vaccinuri. Pentru 9 serotipuri, s-a evidențiat că titrurile OPA sunt semnificativ statistic mai mari la pacienții la care s-a administrat Prevenar 13.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani, valorile GMT ale OPA pentru toate cele 13 serotipuri ale Prevenar 13 au fost non-inferioare răspunsurilor la Prevenar 13 la adulții cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani. Pentru 9 serotipuri, răspunsurile imune au fost în funcție de vârstă, adulții din grupa de vârstă 50-59 ani având un răspuns semnificativ statistic mai mare decât cel al adulților din grupa de vârstă 60-64 ani.

La toți adulții cu vârsta  $\geq 50$  ani la care s-a administrat o doză unică de Prevenar 13, titrurile OPA pentru serotipul 6A au fost semnificativ mai mari decât la adulții cu vârsta  $\geq 60$  ani la care s-a administrat o doză unică de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent.



La un an după vaccinarea cu Prevenar 13 titrurile OPA au scăzut comparativ cu cele înregistrate la o lună după vaccinare; cu toate acestea titrurile OPA pentru toate serotipurile au rămas mai mari decât cele de la momentul inițial.

	Nivelurile OPA GMT la momentul inițial	Nivelurile OPA GMT la un an după Prevenar 13
Adulți cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 ani fără vaccinare anterioară cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent	5 până la 45	20 până la 1234
Adulți cu vârsta cuprinsă între 60 și 64 ani fără vaccinare anterioară cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent	5 până la 37	19 până la 733

Tabelul 8 prezintă valorile GMT ale OPA la 1 lună după administrarea unei singure doze de Prevenar 13 la adulții cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani, comparativ cu adulții cu vârsta cuprinsă între 60-64 ani.

<b>Tabel 8: valorile GMT ale OPA la adulții cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani și între 60-64 ani, la care s-a administrat Prevenar 13<sup>a,b</sup></b>				
	<b>18-49 ani N=836-866</b>	<b>60-64 ani N=359-404</b>	<b>18-49 ani comparativ cu 60-64 ani</b>	
<b>Serotip</b>	GMT <sup>b</sup>	GMT <sup>b</sup>	RGM	(Î 95% <sup>c</sup> )
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

<sup>a</sup> Non-inferioritatea a fost definită ca marginea inferioară a Î 95% pentru GMR mai mare de 0,5.  
<sup>b</sup> Răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a Î 95% pentru GMR mai mare decât 1.  
<sup>c</sup> Intervalele de încredere (Î) pentru raport reprezintă transformări inverse ale unui interval de încredere bazat pe distribuția t Student pentru diferența medie a logaritmulor măsurătorilor.

La adulții cu vârsta cuprinsă între 18-49 ani, valorile GMT OPA pentru toate cele 13 serotipuri de Prevenar 13 au fost non-inferioare răspunsurilor la Prevenar 13 ale adulților cu vârsta cuprinsă între 60-64 ani.

La un an după vaccinarea cu Prevenar 13, titrurile OPA au scăzut comparativ cu titrurile la o lună după vaccinare; totuși, valorile OPA pentru toate serotipurile au rămas mai mari comparativ cu valorile de referință.

	Valorile GMT ale OPA de referință	Valorile GMT ale OPA la un an după administrarea Prevenar 13
Adulți cu vârsta de la 18-49 ani nevaccinați anterior cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent	de la 5 la 186	de la 23 la 2948

*Adulți vaccinați anterior cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent*

Răspunsurile imune la Prevenar 13 și la vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent au fost evaluate într-un studiu comparativ direct efectuat la adulți cu vârsta  $\geq 70$  ani, la care s-a administrat o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic, cu cel puțin 5 ani înaintea administrării de vaccin în cadrul studiului.

Tabelul 9 compară valorile GMT ale OPA la 1 lună post-vaccinare, la adulții cu vârsta  $\geq 70$  ani vaccinați anterior cu vaccinul anti-pneumococic polizaharidic la care s-a administrat o singură doză de Prevenar 13 sau vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent.

<b>Tabel 9 - valorile GMT ale OPA, la adulții cu vârsta <math>\geq 70</math> ani la care s-a administrat o singură doză de Prevenar 13 sau vaccin anti-pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b>				
<b>Serotip</b>	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>Valorile GMT OPA ale Prevenar față de PPSV23</b>	
	<b>OPA GMT</b>	<b>OPA GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(ÎÎ 95%)</b>
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21; 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07; 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36; 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73; 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42; 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43; 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17; 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69; 5,09)

<sup>a</sup> Non-inferioritatea a fost definită ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 0,5.  
<sup>b</sup> Răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 1.  
<sup>c</sup> Pentru serotipul 6A<sup>†</sup>, care este specific pentru Prevenar 13, răspunsul semnificativ statistic superior a fost definit ca marginea inferioară a ÎÎ 95% pentru GMR mai mare decât 2.

La adulții vaccinați cu vaccinul pneumococic polizaharidic cu cel puțin 5 ani înaintea studiului clinic, titrurile GMT ale OPA pentru Prevenar 13 au fost non-inferioare răspunsului la vaccinul anti-pneumococic polizaharidic 23-valent pentru cele 12 serotipuri comune. Suplimentar, în acest studiu, pentru 10 dintre cele 12 serotipuri comune s-a demonstrat existența unor titruri GMT ale OPA semnificativ statistic mai mari. Răspunsurile imune la serotipul 6A au fost semnificativ statistic mai mari după vaccinarea cu Prevenar 13 decât după vaccinarea cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent.

La un an după vaccinarea cu Prevenar 13 a adulților cu vârsta de 70 ani și peste care au fost vaccinați cu vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent, cu cel puțin 5 ani înainte de înrolarea în studiu, titrurile OPA au scăzut comparativ cu cele la o lună post-vaccinare; cu toate acestea, titrurile OPA pentru toate serotipurile au rămas mai mari decât cele de la momentul inițial:

	Valorile OPA GMT la momentul inițial	Valorile OPA GMT la un an după Prevenar 13
Adulți ≥ 70 ani vaccinați cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent de cel puțin 5 ani	9 până la 122	18 până la 381

### Răspunsul imun la grupele speciale de pacienți

Persoanele care prezintă afecțiunile descrise mai jos au un risc crescut de boală pneumococică. Relevanța clinică a concentrației de anticorpi dobândiți prin administrarea Prevenar 13 la aceste grupe speciale de pacienți este necunoscută.

#### *Siclemie*

A fost efectuat un studiu clinic deschis, cu un singur grup de tratament, în Franța, Italia, Marea Britanie, Statele Unite ale Americii, Liban, Egipt și Arabia Saudită, la 158 de copii și adolescenți cu siclemie, cu vârsta cuprinsă între  $\geq 6$  ani și  $< 18$  ani, care fuseseră vaccinați anterior, cu cel puțin 6 luni înainte de înrolarea în studiu cu una sau mai multe doze de vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent și cărora li s-au administrat 2 doze de Prevenar 13 la un interval de 6 luni. După prima vaccinare, Prevenar 13 a determinat apariția unei concentrații a anticorpilor semnificativ statistic mai mare în comparație cu valoarea înainte de vaccinare, măsurată prin IgG GMC și OPA GMT. După administrarea celei de-a doua doze, răspunsurile imune au fost comparabile cu cele obținute după prima doză. La un an după administrarea celei de-a doua doze, concentrațiile de anticorpi măsurate prin IgG GMC și OPA GMT au fost mai mari decât concentrațiile determinate înainte de administrarea primei doze de Prevenar 13, cu excepția IgG GMC pentru serotipurile 3 și 5, care au avut valori similare.

#### *Date de imunogenicitate suplimentare pentru Prevenar (7-valent): copii cu siclemie*

Imunogenicitatea Prevenar a fost investigată într-un studiu clinic deschis, multicentric, efectuat la 49 de sugari cu siclemie. Copii au fost vaccinați cu Prevenar (3 doze administrate la interval de o lună, începând de la vârsta de 2 luni); la 46 dintre acești copii li s-a administrat și un vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent, la vârsta de 15-18 luni. După imunizarea primară, 95,6% dintre subiecți au atins o concentrație a anticorpilor de cel puțin 0,35  $\mu\text{g/ml}$  pentru toate cele șapte serotipuri conținute de Prevenar. O creștere semnificativă a fost observată în concentrația anticorpilor împotriva celor șapte serotipuri după vaccinarea cu vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent, sugerând faptul că memoria imunologică a fost bine stabilită.

#### *Infecție HIV*

##### *Copii și adulții nevaccinați anterior cu un vaccin pneumococic*

La copiii și adulții infectați cu HIV cu  $\text{CD4} \geq 200$  celule/ $\mu\text{l}$  (valoare medie de 717,0 celule/ $\mu\text{l}$ ), încărcătură virală  $< 50000$  copii/ml (valoare medie 2090,0 copii/ml), fără afecțiuni active legate de SIDA și nevaccinați anterior cu un vaccin pneumococic, s-au administrat 3 doze de Prevenar 13. Conform recomandărilor generale, ulterior s-a administrat o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. Vaccinurile au fost administrate la intervale de 1 lună. Răspunsurile imune au fost evaluate la 259-270 subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după fiecare doză de vaccin. După prima doză, Prevenar 13 a determinat apariția unor titruri de anticorpi semnificativ statistic mai mari în comparație cu titrurile anterioare vaccinării, măsurate atât prin IgG GMC, cât și prin OPA GMT. După administrarea celei de-a doua și a treia doze de Prevenar 13, răspunsurile imunologice au fost comparabile sau mai mari decât cele obținute după prima doză.

##### *Adulții vaccinați anterior cu un vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent*

La adulții infectați cu HIV cu vârsta  $\geq 18$  ani cu  $\text{CD4} \geq 200$  celule/ $\mu\text{l}$  (valoare medie de

609,1 celule/ $\mu$ l) și încărcătură virală < 50000 copii/ml (valoare medie 330,6 copii/ml), fără afecțiuni active legate de SIDA, și vaccinați anterior cu vaccin polizaharidic pneumococic 23-valent, administrat cu cel puțin 6 luni înainte de înrolarea în studiu, li s-au administrat 3 doze de Prevenar 13, la înrolare, după 6 luni și după 12 luni de la prima doză de Prevenar 13. Răspunsurile imune au fost evaluate la 231-255 subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după fiecare doză de Prevenar 13. După prima doză, Prevenar 13 a determinat apariția unei concentrații a anticorpilor semnificativ statistic mai mare în comparație cu concentrațiile înainte de vaccinare, măsurate prin IgG GMC cât și OPA GMT. După administrarea celei de-a doua și a treia doze de Prevenar 13, răspunsurile imunologice au fost comparabile sau mai mari decât cele obținute după prima doză. În studiul clinic efectuat, la 162 subiecți li s-a administrat anterior o doză de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent, la 143 subiecți li s-au administrat anterior 2 doze și la 26 subiecți li s-au administrat anterior mai mult de 2 doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent. Subiecții cărora li s-au administrat anterior două sau mai multe doze de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent au avut un răspuns imunologic similar comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat anterior o singură doză.

#### *Transplant de celule stem hematopoietice*

La copiii și adulții cu transplant alogenic de celule stem hematopoietice (TCSH) cu vârsta  $\geq 2$  ani cu remisie hematologică completă a afecțiunii preexistente sau cu remisie parțială foarte bună în cazul limfomului și mielomului, s-au administrat trei doze de Prevenar 13, cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. Prima doză a fost administrată la 3 până la 6 luni după TCSH. A patra doză (de rapel) de Prevenar 13 a fost administrată la 6 luni după a treia doză. Conform recomandărilor generale, o singură doză de vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent s-a administrat la 1 lună după cea de-a patra doză de Prevenar 13. Răspunsurile imune au fost evaluate prin determinarea IgG GMC la 168-211 subiecți evaluabili, la aproximativ 1 lună după vaccinare. După fiecare doză, Prevenar 13 a determinat creșterea titrurilor de anticorpi. Răspunsurile imune după a patra doză de Prevenar 13 au fost semnificativ mai mari pentru toate serotipurile, în comparație cu cele după cea de-a treia doză. În acest studiu nu a fost măsurat titrul de anticorpi funcționali (OPA).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Nu este cazul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Informațiile non-clince nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea juvenilă și toleranța locală.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Clorură de sodiu  
Acid succinic  
Polisorbat 80  
2-fenoxietanol  
Apă pentru preparate injectabile

Pentru adjuvant, vezi pct. 2.

## **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### După prima utilizare:

După deschidere, medicamentul poate fi păstrat cel mult 28 zile la temperaturi de 2-8°C. În cazul folosirii altor timpi și condiții de păstrare în timpul utilizării, responsabilitatea aparține utilizatorului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

2 ml (4 doze x 0,5 ml) suspensie injectabilă în recipient (sticlă de tip I) cu dop din cauciuc clorbutilic, fără latex, de culoare gri și sigilat cu capac din polipropilenă, detașabil și capsă din aluminiu, detașabilă.

Cutii cu 1, 5, 10, 25 și 50.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Pe durata păstrării, pot fi observate un depozit de culoare albă și un supernatant limpede. Acestea nu constituie un semn de deteriorare.

Vaccinul trebuie să fie bine agitat pentru a obține o suspensie albă, omogenă și trebuie să fie inspectat vizual înainte de administrare, pentru a se detecta orice conținut de particule și/sau modificare a aspectului fizic. A nu se utiliza în cazul în care sunt prezente modificări ale aspectului conținutului.

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 09 Decembrie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 18 Septembrie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irlanda

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.



## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE**

**Cutie cu 1, 10 și 50 de seringi preumplute, cu sau fără ac – CU CHENAR ALBASTRU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Prevenar 13 suspensie injectabilă  
Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 doză (0,5 ml) conține câte 2,2 micrograme de polizaharide pentru serotipurile 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F și 4,4 micrograme pentru serotipul 6B conjugat cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub>, adsorbit pe fosfat de aluminiu. 1 doză (0,5 ml) conține 0,125 mg de aluminiu.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu, acid succinic, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă  
1 seringă preumplută cu doză unică (0,5 ml), cu ac separat  
1 seringă preumplută cu doză unică (0,5 ml), fără ac  
10 seringi preumplute cu doză unică (0,5 ml), cu ace separate  
10 seringi preumplute cu doză unică (0,5 ml), fără ac  
50 seringi preumplute cu doză unică (0,5 ml), cu ace separate  
50 seringi preumplute cu doză unică (0,5 ml), fără ac

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se agita bine înainte de utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Prevenar 13 este stabil la temperaturi de până la 25°C, timp de patru zile. La sfârșitul acestei perioade, Prevenar 13 trebuie utilizat sau eliminat.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/590/002 – cutie cu 1 seringă, cu ac separat

EU/1/09/590/001 – cutie cu 1 seringă, fără ac

EU/1/09/590/004 – cutie cu 10 seringi, cu ace separate

EU/1/09/590/003 – cutie cu 10 seringi, fără ac

EU/1/09/590/006 – cutie cu 50 seringi, cu ace separate

EU/1/09/590/005 – cutie cu 50 seringi, fără ac

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

### **CUTIE**

**1, 5, 10, 25, 50 flacoane unidoză**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Prevenar 13 suspensie injectabilă în flacon unidoză  
Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit)

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 doză (0,5 ml) conține câte 2,2 micrograme de polizaharide pentru serotipurile 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F și 4,4 micrograme pentru serotipul 6B conjugat cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub>, adsorbit pe fosfat de aluminiu. 1 doză (0,5 ml) conține 0,125 mg de aluminiu.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu, acid succinic, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă  
1 flacon unidoză (0,5 ml)  
5 flacoane unidoză (0,5 ml)  
10 flacoane unidoză (0,5 ml)  
25 flacoane unidoză (0,5 ml)  
50 flacoane unidoză (0,5 ml)

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se agita bine înainte de utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.  
A nu se congela.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/590/007 – cutie cu 1 flacon  
EU/1/09/590/008 – cutie cu 5 flacoane  
EU/1/09/590/009 – cutie cu 10 flacoane  
EU/1/09/590/010 – cutie cu 25 flacoane  
EU/1/09/590/011 – cutie cu 50 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.



**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE**

**1, 5, 10, 25, 50 recipiente multidoză**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Prevenar 13 suspensie injectabilă în recipient multidoză  
Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

1 doză (0,5 ml) conține câte 2,2 micrograme de polizaharide pentru serotipurile 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F și 4,4 micrograme pentru serotipul 6B conjugat cu proteina transportoare CRM<sub>197</sub>, adsorbit pe fosfat de aluminiu. 1 doză (0,5 ml) conține 0,125 mg de aluminiu.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Clorură de sodiu, acid succinic, polisorbitat 80, 2-fenoxietanol și apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Suspensie injectabilă în recipient multidoză  
1 recipient multidoză (4 doze x 0,5 ml)  
5 recipiente multidoză (4 doze x 0,5 ml per recipient)  
10 recipiente multidoză (4 doze x 0,5 ml per recipient)  
25 recipiente multidoză (4 doze x 0,5 ml per recipient)  
50 recipiente multidoză (4 doze x 0,5 ml per recipient)

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.  
A se agita bine înainte de utilizare.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După prima utilizare, medicamentul poate fi păstrat la frigider timp de cel mult 28 zile.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/590/012 – cutie cu 1 recipient multidoză  
EU/1/09/590/013 – cutie cu 5 recipiente multidoză  
EU/1/09/590/014 – cutie cu 10 recipiente multidoză  
EU/1/09/590/015 – cutie cu 25 recipiente multidoză  
EU/1/09/590/016 – cutie cu 50 recipiente multidoză

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

Seringa preumplută

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Prevenar 13 suspensie injectabilă  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se agita bine înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Eticheta flaconului unidoză**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Prevenar 13 suspensie injectabilă în flacon unidoză  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se agita bine înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

1 doză (0,5 ml)

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

Eticheta recipientului multidoză

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Prevenar 13 suspensie injectabilă în recipient multidoză  
i.m.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se agita bine înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

4 doze x 0,5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Prevenar 13 suspensie injectabilă

Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca acest vaccin să fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Prevenar 13 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Prevenar 13
3. Cum se administrează Prevenar 13
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Prevenar 13
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Prevenar 13 și pentru ce se utilizează

Prevenar 13 este un vaccin pneumococic administrat la:

- **copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 17 ani**, pentru a ajuta la protecția împotriva unor boli cum sunt: meningita (inflamație a membranei din jurul creierului), sepsis sau bacteriemie (prezența de bacterii în circulația sângelui), pneumonie (infecție pulmonară) și infecții ale urechii.
- **adulți cu vârsta de 18 ani și peste**, pentru a ajuta la prevenirea bolilor cum sunt pneumonia (infecție pulmonară), septicemia sau bacteriemia (bacterii în circulația sângelui) și meningita (inflamație a membranei din jurul creierului),

determinate de 13 tipuri ale bacteriei *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13 conferă protecție împotriva a 13 serotipuri ale bacteriei *Streptococcus pneumoniae* și înlocuiește Prevenar, care conferea protecție împotriva a 7 serotipuri.

Vaccinul acționează ajutând organismul să își producă proprii anticorpi, care vă protejează pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră împotriva acestor boli.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Prevenar 13

##### Prevenar 13 nu trebuie administrat:

- în cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergici (hipersensibili) la

substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6) sau la orice alt vaccin care conține toxoid difteric.

- în cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o infecție severă, cu temperatură mare (peste 38°C). Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, vaccinarea trebuie amânată până când dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă simțiți mai bine. O infecție minoră, de exemplu o răceală, nu ar trebui să reprezinte o problemă. Totuși, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală.

### **Atenționări și precauții**

Înainte de vaccinare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți sau ați avut probleme de natură medicală după administrarea de Prevenar sau Prevenar 13, indiferent de doză, cum sunt reacțiile alergice sau problemele de respirație.
- aveți orice problemă de sângerare sau faceți cu ușurință vânătăi.
- aveți un sistem imunitar slăbit (de exemplu, din cauza infecției cu HIV), este posibil să nu beneficiați pe deplin de protecția conferită de Prevenar 13.
- ați avut vreodată convulsii, deoarece ați putea necesita administrarea de medicamente care să reducă febra, înainte de injectarea Prevenar 13. În cazul în care copilul dumneavoastră nu mai reacționează la stimuli sau face convulsii după vaccinare, vă rugăm să contactați imediat medicul. Vezi, de asemenea, pct. 4.

În cazul în care copilul dumneavoastră s-a născut foarte prematur (până la 28 de săptămâni de sarcină), înainte de vaccinare adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, deoarece pot să apară pauze mai lungi decât este normal între respirații, timp de 2-3 zile după vaccinare. Vezi și pct. 4.

La fel ca oricare alt vaccin, Prevenar 13 nu oferă o protecție tuturor persoanelor vaccinate.

Prevenar 13 protejează numai împotriva infecțiilor la nivelul urechilor la copii, determinate de tipurile de *Streptococcus pneumoniae* pentru care a fost creat vaccinul. Acesta nu asigură protecție împotriva altor agenți infecțioși care pot determina infecții la nivelul urechilor.

### **Prevenar 13 împreună cu alte medicamente/vaccinuri:**

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să administrați copilului paracetamol sau alte medicamente care scad febra, înainte de a-i fi administrat Prevenar. Acest lucru va ajuta la diminuarea unora din reacțiile adverse la Prevenar 13.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, sau dacă vi s-a administrat recent oricare alt vaccin.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Prevenar 13 nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4, „Reacții

adverse posibile” pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Prevenar 13 conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

### **3. Cum se administrează Prevenar 13**

Medicul sau asistenta va injecta doza recomandată de vaccin (0,5 ml) într-un mușchi de la nivelul brațului sau piciorului dumneavoastră sau copilului dumneavoastră.

#### Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni

În mod obișnuit, copilului dumneavoastră trebuie să i se administreze o serie inițială de trei injecții cu vaccin, urmată de o doză de rapel.

- Prima injecție trebuie să fie administrată începând cu vârsta de șase săptămâni.
- Injecțiile vor fi administrate la interval de cel puțin o lună, una de cealaltă.
- O a patra injecție (rapel) va fi administrată la vârsta cuprinsă între 11 și 15 luni.
- Veți fi anunțat(ă) când trebuie să veniți cu copilul pentru injecția următoare.

Este posibil ca furnizorul dumneavoastră de servicii medicale să utilizeze o schemă alternativă de vaccinare, conform recomandărilor oficiale din țara dumneavoastră. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală.

#### Sugari prematuri

Copilului dumneavoastră i se va administra o serie inițială de trei injecții cu vaccin. Prima injecție poate fi administrată chiar de la vârsta de șase săptămâni, cu un interval de cel puțin o lună între administrări. Între lunile 11 și 15 de viață, copilului dumneavoastră i se va administra o a patra injecție (rapel).

#### Sugari, copii și adolescenți nevaccinați, cu vârsta peste 7 luni

La sugarii cu vârsta cuprinsă între **7 și 11 luni** trebuie să se administreze două injecții. Injecțiile vor fi administrate la interval de cel puțin o lună una de cealaltă. O a treia injecție va fi administrată în al doilea an de viață.

La copiii cu vârsta cuprinsă între **12 și 23 de luni** trebuie să se administreze două injecții. Injecțiile vor fi administrate la interval de cel puțin două luni una de cealaltă.

La copiii cu vârsta cuprinsă între **2 și 17 ani** trebuie să se administreze o injecție.

#### Sugari, copii și adolescenți vaccinați anterior cu Prevenar

Este posibil să se administreze Prevenar 13 la sugarii și copiii cărora li s-a administrat anterior Prevenar, pentru a completa schema de vaccinare.

La copiii cu vârsta cuprinsă **între 1 și 5 ani** care au fost vaccinați anterior cu Prevenar, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor recomanda numărul necesar de injecții cu Prevenar 13.

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani trebuie să se administreze o injecție.

Este important să respectați recomandările medicului, farmacistului sau asistentei medicale, astfel

încât copilului dumneavoastră să i se administreze seria completă de injecții.

Dacă uitați să vă prezentați la data stabilită, solicitați sfatul medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

### Adulți

La adulți trebuie să se administreze o injecție.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă vi s-a administrat un vaccin pneumococic .

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea Prevenar 13, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

### Grupe speciale de pacienți

La persoanele cu un risc crescut de infecție pneumococică (cum sunt cei cu siclemie sau cu infecție cu HIV), incluzând persoanele vaccinate anterior cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent, se poate administra cel puțin o doză de Prevenar 13.

Persoanelor cu transplant de celule stem hematopoetice li se pot administra trei injecții, prima administrată la 3 până la 6 luni după transplant și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. A patra injecție (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia injecție.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate vaccinurile, Prevenar 13 poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Următoarele reacții adverse le includ pe cele raportate în cazul administrării Prevenar 13 la sugari și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani):**

**Cele mai frecvente reacții adverse** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- poftă de mâncare scăzută
- febră, iritabilitate, durere, sensibilitate, înroșire, umflare sau întărire apărută la locul de vaccinare, somnolență, somn agitat
- înroșire, întărire, umflare în jurul locului de vaccinare pe o suprafață de 2,5 cm - 7,0 cm (după doza de rapel și la copii mai mari [cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani])

**Reacțiile adverse frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- vărsături, diaree
- febră mai mare de 39°C; durere la locul de vaccinare resimțită la mișcare, înroșire, întărire, umflare în jurul locului de vaccinare pe o suprafață de 2,5 cm - 7,0 cm (după prima serie de injecții)
- erupții trecătoare pe piele

**Reacțiile adverse mai puțin frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 100 doze de vaccin) sunt:

- convulsii, incluzându-le pe cele determinate de febră
- papule (urticarie sau erupții de tip urticarian)

- înroșire, umflare sau întărire apărută la locul de vaccinare, cu diametrul mai mare de 7 cm, plâns

**Reacțiile adverse rare** (pot să apară la cel mult 1 din 1000 de doze de vaccin) sunt:

- stare de colaps sau asemănătoare cu șocul (episod hipotonic-hiporeactiv)
- reacții alergice (hipersensibilitate), incluzând tumefiere a feței și/sau buzelor, dificultăți la respirație

**Următoarele reacții adverse le includ pe cele raportate în cazul administrării Prevenar 13 la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani):**

**Cele mai frecvente reacții adverse** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- poftă de mâncare scăzută
- iritabilitate; durere, sensibilitate, înroșire, umflare sau întărire la nivelul locului de vaccinare; somnolență; somn agitat; sensibilitate la nivelul locului de vaccinare care afectează mișcarea

**Reacții adverse frecvente** (pot să apară până la 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- dureri de cap
- vărsături; diaree
- erupții trecătoare pe piele; papule (urticarie sau erupții de tip urticarian)
- febră

Copiii și adolescenții cu infecție HIV, siclemie sau cu transplant de celule stem hematopoetice au avut reacții adverse similare; totuși durerea de cap, vărsăturile, diareea, febra, oboseala, durerile articulare și musculare au fost foarte frecvente.

**Reacțiile adverse suplimentare prezentate de mai jos au fost observate după punerea pe piață, în cazul administrării Prevenar 13 la sugari și copii cu vârsta până la 5 ani:**

- reacții alergice severe, incluzând șoc (colaps cardiovascular), angioedem (umflare a buzelor, feței sau gâtului)
- papule (urticarie), înroșire și iritație (dermatită) și mâncărime (prurit) la locul de injectare; înroșire a feței
- mărire a ganglionilor limfatici sau a glandelor (limfadenopatie) în apropierea locului de injectare, cum ar fi la subraț sau în regiunea inghinală
- o erupție care cauzează pete roșii însoțite de mâncărime (eritem polimorf)

La copiii născuți foarte prematur (la cel mult 28 de săptămâni de sarcină) pot să apară pauze mai lungi decât este normal între respirații, timp de 2-3 zile după vaccinare.

**Următoarele reacții adverse le includ pe cele raportate în cazul administrării Prevenar 13 la adulți:**

**Cele mai frecvente reacții adverse** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- poftă de mâncare scăzută, dureri de cap, diaree, vărsături (la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani)
- frisoane, oboseală, erupție trecătoare pe piele, durere, înroșire, umflare, întărire sau durere la locul vaccinării, resimțită la mișcarea brațului (durere sau sensibilitate severă la locul de vaccinare la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani și limitare severă a mișcărilor mâinii la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani)

- înrăutățire sau durere nouă la nivelul articulațiilor dumneavoastră, înrăutățire sau durere nouă la nivelul mușchilor
- febră (la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani)

**Reacțiile adverse frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- vărsături (la persoanele cu vârsta de 50 de ani și peste); febră (la persoanele cu vârsta de 30 de ani și peste)

**Reacțiile adverse mai puțin frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 100 doze de vaccin) sunt:

- greață
- reacție alergică (hipersensibilitate), incluzând umflarea a feței și/sau a buzelor, dificultăți la respirație
- noduli limfatici măriți sau glande mărite (limfadenopatie) lângă locul de vaccinare, cum ar fi sub braț

Adulții cu infecție cu HIV au avut reacții adverse similare; totuși, febra și vărsăturile au fost foarte frecvente și greața frecventă.

Adulții cu transplant de celule stem hematopoetice au avut reacții adverse similare; totuși, febra și vărsăturile au fost foarte frecvente.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Prevenar 13**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Prevenar 13 este stabil la temperaturi de până la 25°C, timp de patru zile. La sfârșitul acestei perioade, Prevenar 13 trebuie utilizat sau eliminat. Aceste date sunt destinate îndrumării profesioniștilor din domeniul sănătății, în cazul unor deviații temporare de temperatură.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Prevenar 13**

Substanțele active sunt conjugați polizaharidici cu CRM<sub>197</sub> care constau din:

- 2,2 micrograme din fiecare dintre polizaharidele pentru serotipurile 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14,

- 18C, 19A, 19F și 23F
- 4,4 micrograme de polizaharide pentru serotipul 6B

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ 32 micrograme de proteină transportoare CRM<sub>197</sub>, adsorbită pe fosfat de aluminiu (0,125 mg aluminiu).

Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid succinic, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Prevenar 13 și conținutul ambalajului**

Vaccinul este o suspensie injectabilă albă, furnizată într-o seringă preumplută, cu doză unică (0,5 ml). Cutii cu 1, 10 sau 50 seringi, cu sau fără ac. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

Fabricantul responsabil pentru eliberarea seriei:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 1 58 07 3440

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf,  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**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

**Acest prospect a fost revizut în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Pe durata păstrării, pot fi observate un depozit de culoare albă și un supernatant limpede. Acestea nu constituie un semn de deteriorare.

Inspectați vizual pentru a detecta orice conținut de particule străine și/sau aspect fizic anormal; nu utilizați dacă detectați oricare dintre acestea.

Înainte de a scoate aerul din seringă, agitați bine pentru a obține o suspensie albă, omogenă.

Administrați întreaga doză.

Prevenar 13 este destinat numai pentru administrare intramusculară. A nu se administra intravascular.



Prevenar 13 nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu niciun alt vaccin.

Prevenar 13 poate fi administrat în mod concomitent cu alte vaccinuri, recomandate pentru administrarea de rutină în copilărie; în acest caz, trebuie utilizate locuri de vaccinare diferite.

Prevenar 13 poate fi administrat la adulți cu vârsta de 50 de ani și peste, în același timp cu vaccinul antigripal trivalent sau tetravalent inactivat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Prevenar 13 suspensie injectabilă în flacon unidoză Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca acest vaccin să fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Prevenar 13 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Prevenar 13
3. Cum se administrează Prevenar 13
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Prevenar 13
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Prevenar 13 și pentru ce se utilizează

Prevenar 13 este un vaccin pneumococic administrat la:

- **copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 17 ani**, pentru a ajuta la protecția împotriva unor boli cum sunt: meningita (inflamație a membranei din jurul creierului), sepsis sau bacteriemie (prezența de bacterii în circulația sângelui), pneumonie (infecție pulmonară) și infecții ale urechii.
- **adulți cu vârsta de 18 de ani și peste**, pentru a ajuta la prevenirea bolilor cum sunt pneumonia (infecție pulmonară), septicemia sau bacteriemia (bacterii în circulația sângelui) și meningita (inflamație a membranei din jurul creierului),

determinate de 13 tipuri ale bacteriei *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13, conferă protecție împotriva a 13 serotipuri ale bacteriei *Streptococcus pneumoniae* și înlocuiește Prevenar, care conferea protecție împotriva a 7 serotipuri.

Vaccinul acționează ajutând organismul să își producă proprii anticorpi, care vă protejează pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră împotriva acestor boli.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Prevenar 13

##### Prevenar 13 nu trebuie administrat:

- în cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergici (hipersensibili) la

substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6) sau la orice alt vaccin care conține toxoid difteric.

- în cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o infecție severă, cu temperatură mare (peste 38°C). Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, vaccinarea trebuie amânată până când dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă simțiți mai bine. O infecție minoră, de exemplu o răceală, nu ar trebui să reprezinte o problemă. Totuși, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală.

### **Atenționări și precauții**

Înainte de vaccinare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți sau ați avut probleme de natură medicală după administrarea de Prevenar sau Prevenar 13, indiferent de doză, cum sunt reacțiile alergice sau problemele de respirație.
- aveți orice problemă de sângerare sau faceți cu ușurință vânătăi.
- aveți un sistem imunitar slăbit (de exemplu, din cauza infecției cu HIV), este posibil să nu beneficiați pe deplin de protecția conferită de Prevenar 13.
- ați avut vreodată convulsii, deoarece ați putea necesita administrarea de medicamente care să reducă febra, înainte de injectarea Prevenar 13. În cazul în care copilul dumneavoastră nu mai reacționează la stimuli sau face convulsii după vaccinare, vă rugăm să contactați imediat medicul. Vezi, de asemenea, pct. 4.

În cazul în care copilul dumneavoastră s-a născut foarte prematur (până la 28 de săptămâni de sarcină), înainte de vaccinare adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, deoarece pot să apară pauze mai lungi decât este normal între respirații timp de 2-3 zile după vaccinare. Vezi și pct. 4.

La fel ca oricare alt vaccin, Prevenar 13 nu oferă o protecție tuturor persoanelor vaccinate.

Prevenar 13 protejează numai împotriva infecțiilor la nivelul urechilor la copii, determinate de tipurile de *Streptococcus pneumoniae* pentru care a fost creat vaccinul. Acesta nu asigură protecție împotriva altor agenți infecțioși care pot determina infecții la nivelul urechilor.

### **Prevenar 13 împreună cu alte medicamente/vaccinuri:**

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să administrați copilului paracetamol sau alte medicamente care scad febra, înainte de a-i fi administrat Prevenar. Acest lucru va ajuta la diminuarea unora din reacțiile adverse la Prevenar 13.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, sau dacă vi s-a administrat recent oricare alt vaccin.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Prevenar 13 nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4, „Reacții

adverse posibile” pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Prevenar 13 conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

### **3. Cum se administrează Prevenar 13**

Medicul sau asistenta va injecta doza recomandată de vaccin (0,5 ml) într-un mușchi de la nivelul brațului sau piciorului dumneavoastră sau copilului dumneavoastră.

#### Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni

În mod obișnuit, copilului dumneavoastră trebuie să i se administreze o serie inițială de trei injecții cu vaccin, urmată de o doză de rapel.

- Prima injecție trebuie să fie administrată începând cu vârsta de șase săptămâni.
- Injecțiile vor fi administrate la interval de cel puțin o lună, una de cealaltă.
- O a patra injecție (rapel) va fi administrată la vârsta cuprinsă între 11 și 15 luni.
- Veți fi anunțat(ă) când trebuie să veniți cu copilul pentru injecția următoare.

Este posibil ca furnizorul dumneavoastră de servicii medicale să utilizeze o schemă alternativă de vaccinare, conform recomandărilor oficiale din țara dumneavoastră. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală.

#### Sugari prematuri

Copilului dumneavoastră i se va administra o serie inițială de trei injecții cu vaccin. Prima injecție poate fi administrată chiar de la vârsta de șase săptămâni, cu un interval de cel puțin o lună între administrări. Între lunile 11 și 15 de viață, copilului dumneavoastră i se va administra o a patra injecție (rapel).

#### Sugari, copii și adolescenți nevaccinați, cu vârsta peste 7 luni

La sugarii cu vârsta cuprinsă între **7 și 11 luni** trebuie să se administreze două injecții. Injecțiile vor fi administrate la interval de cel puțin o lună una de cealaltă. O a treia injecție va fi administrată în al doilea an de viață.

La copiii cu vârsta cuprinsă între **12 și 23 de luni** trebuie să se administreze două injecții. Injecțiile vor fi administrate la interval de cel puțin două luni una de cealaltă.

La copiii cu vârsta cuprinsă între **2 și 17 ani** trebuie să se administreze o injecție.

#### Sugari, copii și adolescenți vaccinați anterior cu Prevenar

Este posibil să se administreze Prevenar 13 la sugarii și copiii cărora li s-a administrat anterior Prevenar, pentru a completa schema de vaccinare.

La copiii cu vârsta cuprinsă **între 1 și 5 ani** care au fost vaccinați anterior cu Prevenar, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor recomanda numărul necesar de injecții cu Prevenar 13.

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani trebuie să se administreze o injecție.

Este important să respectați recomandările medicului, farmacistului sau asistentei medicale, astfel

încât copilului dumneavoastră să i se administreze seria completă de injecții.

Dacă uitați să vă prezentați la data stabilită, solicitați sfatul medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

### Adulți

La adulți trebuie să se administreze o injecție.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă vi s-a administrat un vaccin pneumococic .

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea Prevenar 13, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

### Grupe speciale de pacienți

La persoanele cu un risc crescut de infecție pneumococică (cum sunt cei cu siclemie sau cu infecție cu HIV), incluzând persoanele vaccinate anterior cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent, se poate administra cel puțin o doză de Prevenar 13.

Persoanelor cu transplant de celule stem hematopoetice li se pot administra trei injecții, prima administrată la 3 până la 6 luni după transplant și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. A patra injecție (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia injecție.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate vaccinurile, Prevenar 13 poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Următoarele reacții adverse le includ pe cele raportate în cazul administrării Prevenar 13 la sugari și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani):**

**Cele mai frecvente reacții adverse** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- poftă de mâncare scăzută
- febră, iritabilitate, durere, sensibilitate, înroșire, umflare sau întărire apărută la locul de vaccinare, somnolență, somn agitat
- Înroșire, întărire, umflare în jurul locului de vaccinare pe o suprafață de 2,5 cm - 7,0 cm (după doza de rapel și la copii mai mari [cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani])

**Reacțiile adverse frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- vărsături, diaree
- febră mai mare de 39°C; durere la locul de vaccinare resimțită la mișcare, înroșire, întărire, umflare în jurul locului de vaccinare pe o suprafață de 2,5 cm - 7,0 cm (după prima serie de injecții)
- erupții trecătoare pe piele

**Reacțiile adverse mai puțin frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 100 doze de vaccin) sunt:

- convulsii, incluzându-le pe cele determinate de febră
- Papule (urticarie sau erupții de tip urticarian)
- înroșire, umflare sau întărire apărută la locul de vaccinare, cu diametrul mai mare de 7 cm,

plâns

**Reacțiile adverse rare** (pot să apară la cel mult 1 din 1000 de doze de vaccin) sunt:

- stare de colaps sau asemănătoare cu șocul (episod hipotonic-hiporeactiv)
- reacții alergice (hipersensibilitate), incluzând tumefiere a feței și/sau buzelor, dificultăți la respirație

**Următoarele reacții adverse le includ pe cele raportate în cazul administrării Prevenar 13 la copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani):**

**Cele mai frecvente reacții adverse** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- poftă de mâncare scăzută
- iritabilitate; durere, sensibilitate, înroșire, umflare sau întărire la nivelul locului de vaccinare; somnolență; somn agitat; sensibilitate la nivelul locului de vaccinare care afectează mișcarea

**Reacții adverse frecvente** (pot să apară până la 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- dureri de cap
- vărsături; diaree
- erupții trecătoare pe piele; papule (urticarie sau erupții de tip urticarian)
- febră

Copiii și adolescenții cu infecție HIV, siclemie sau cu transplant de celule stem hematopoetice au avut reacții adverse similare; totuși durerea de cap, vărsăturile, diareea, febra, oboseala, durerile articulare și musculare au fost foarte frecvente.

**Reacțiile adverse suplimentare prezentate de mai jos au fost observate după punerea pe piață, în cazul administrării Prevenar 13 la sugari și copii cu vârsta până la 5 ani:**

- reacții alergice severe, incluzând șoc (colaps cardiovascular), angioedem (umflare a buzelor, feței sau gâtului)
- papule (urticarie), înroșire și iritație (dermatită) și mâncărime (prurit) la locul de injectare; înroșire a feței
- mărire a ganglionilor limfatici sau a glandelor (limfadenopatie) în apropierea locului de injectare, cum ar fi la subraț sau în regiunea inghinală
- o erupție care cauzează pete roșii însoțite de mâncărime (eritem polimorf)

La copiii născuți foarte prematur (la cel mult 28 de săptămâni de sarcină) pot să apară pauze mai lungi decât este normal între respirații, timp de 2-3 zile după vaccinare.

**Următoarele reacții adverse le includ pe cele raportate în cazul administrării Prevenar 13 la adulți:**

**Cele mai frecvente reacții adverse** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- poftă de mâncare scăzută, dureri de cap, diaree, vărsături (la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani)
- frisoane, oboseală, erupție trecătoare pe piele, durere, înroșire, umflare, întărire sau durere la locul vaccinării, resimțită la mișcarea brațului (durere sau sensibilitate severă la locul de vaccinare la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani și limitare severă a mișcărilor mâinii la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani)
- înrăutățire sau durere nouă la nivelul articulațiilor dumneavoastră, înrăutățire sau durere nouă la nivelul mușchilor

- febră (la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani)

**Reacțiile adverse frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- vărsături (la persoanele cu vârsta de 50 de ani și peste); febră (la persoanele cu vârsta de 30 de ani și peste)

**Reacțiile adverse mai puțin frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 100 doze de vaccin) sunt:

- greață
- reacție alergică (hipersensibilitate), incluzând umflare a feței și/sau a buzelor, dificultăți la respirație
- noduli limfatici măriți sau glande mărite (limfadenopatie) lângă locul de vaccinare, cum ar fi sub braț

Adulții cu infecție cu HIV au avut reacții adverse similare; totuși febra și vărsăturile au fost foarte frecvente și greața frecventă.

Adulții cu transplant de celule stem hematopoetice au avut reacții adverse similare; totuși, febra și vărsăturile au fost foarte frecvente.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Prevenar 13**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Prevenar 13**

Substanțele active sunt conjugați polizaharidici cu CRM<sub>197</sub> care constau din:

- 2,2 micrograme din fiecare dintre polizaharidele pentru serotipurile 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F și 23F
- 4,4 micrograme de polizaharide pentru serotipul 6B

1 doză (0,5 ml) conține aproximativ 32 micrograme de proteină transportoare CRM<sub>197</sub>, adsorbită pe fosfat de aluminiu (0,125 mg aluminiu).

Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid succinic, polisorbata 80 și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Prevenar 13 și conținutul ambalajului**

Vaccinul este o suspensie injectabilă albă, furnizată într-un flacon unidoză (0,5 ml). Cutii cu 1, 5, 10, 25 și 50 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

Fabricantul responsabil pentru eliberarea seriei:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

**España**  
Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

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



**France**

Pfizer  
Tél +33 1 58 07 3440

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf,  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Pe durata păstrării, pot fi observate un depozit de culoare albă și un supernatant limpede. Acestea nu constituie un semn de deteriorare.

Inspectați vizual pentru a detecta orice conținut de particule străine și/sau aspect fizic anormal; nu utilizați dacă detectați oricare dintre acestea.

Agitați bine înainte de utilizare, pentru a obține o suspensie albă, omogenă.

Administrați întreaga doză.

Prevenar 13 este destinat numai pentru administrare intramusculară. A nu se administra intravascular.

Prevenar 13 nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu niciun alt vaccin.

Prevenar 13 poate fi administrat în mod concomitent cu alte vaccinuri, recomandate pentru administrarea de rutină în copilărie; în acest caz, trebuie utilizate locuri de vaccinare diferite.

Prevenar 13 poate fi administrat la adulți cu vârsta de 50 de ani și peste, în același timp cu vaccinul antigripal trivalent sau tetravalent inactivat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Prevenar 13 suspensie injectabilă în recipient multidoză Vaccin pneumococic polizaharidic conjugat (13-valent, adsorbit)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca acest vaccin să fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest vaccin a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Prevenar 13 și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Prevenar 13
3. Cum se administrează Prevenar 13
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Prevenar 13
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Prevenar 13 și pentru ce se utilizează

Prevenar 13 este un vaccin pneumococic administrat la:

- **copii cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 17 ani**, pentru a ajuta la protecția împotriva unor boli cum sunt: meningita (inflamație a membranei din jurul creierului), sepsis sau bacteriemie (prezența de bacterii în circulația sângelui), pneumonie (infecție pulmonară) și infecții ale urechii.
- **adulți cu vârsta de 18 de ani și peste**, pentru a ajuta la prevenirea bolilor cum sunt pneumonia (infecție pulmonară), septicemia sau bacteriemia (bacterii în circulația sângelui) și meningita (inflamație a membranei din jurul creierului),

determinate de 13 tipuri ale bacteriei *Streptococcus pneumoniae*.

Prevenar 13, conferă protecție împotriva a 13 serotipuri ale bacteriei *Streptococcus pneumoniae* și înlocuiește Prevenar, care conferea protecție împotriva a 7 serotipuri.

Vaccinul acționează ajutând organismul să își producă proprii anticorpi, care vă protejează pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră împotriva acestor boli.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Prevenar 13

##### Prevenar 13 nu trebuie administrat:

- în cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergici (hipersensibili) la

substanțele active sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6) sau la orice alt vaccin care conține toxoid difteric.

- în cazul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o infecție severă, cu temperatură mare (peste 38°C). Dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră, vaccinarea trebuie amânată până când dumneavoastră sau copilul dumneavoastră vă simțiți mai bine. O infecție minoră, de exemplu o răceală, nu ar trebui să reprezinte o problemă. Totuși, discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală.

### **Atenționări și precauții**

Înainte de vaccinare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră:

- aveți sau ați avut probleme de natură medicală după administrarea de Prevenar sau Prevenar 13, indiferent de doză, cum sunt reacțiile alergice sau problemele de respirație.
- aveți orice problemă de sângerare sau faceți cu ușurință vânătăi.
- aveți un sistem imunitar slăbit (de exemplu, din cauza infecției cu HIV), este posibil să nu beneficiați pe deplin de protecția conferită de Prevenar 13.
- ați avut vreodată convulsii, deoarece ați putea necesita administrarea de medicamente care să reducă febra, înainte de injectarea Prevenar 13. În cazul în care copilul dumneavoastră nu mai reacționează la stimuli sau face convulsii după vaccinare, vă rugăm să contactați imediat medicul. Vezi, de asemenea, pct. 4.

În cazul în care copilul dumneavoastră s-a născut foarte prematur (până la 28 de săptămâni de sarcină), înainte de vaccinare adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, deoarece pot să apară pauze mai lungi decât este normal între respirații timp de 2-3 zile după vaccinare. Vezi și pct. 4.

La fel ca oricare alt vaccin, Prevenar 13 nu oferă o protecție tuturor persoanelor vaccinate.

Prevenar 13 protejează numai împotriva infecțiilor la nivelul urechilor la copii, determinate de tipurile de *Streptococcus pneumoniae* pentru care a fost creat vaccinul. Acesta nu asigură protecție împotriva altor agenți infecțioși care pot determina infecții la nivelul urechilor.

### **Prevenar 13 împreună cu alte medicamente/vaccinuri:**

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să administrați copilului paracetamol sau alte medicamente care scad febra, înainte de a-i fi administrat Prevenar. Acest lucru va ajuta la diminuarea unora din reacțiile adverse la Prevenar 13.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, sau dacă vi s-a administrat recent oricare alt vaccin.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Prevenar 13 nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unele dintre reacțiile menționate la pct. 4, „Reacții

adverse posibile” pot afecta temporar capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Prevenar 13 conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

### **3. Cum se administrează Prevenar 13**

Medicul sau asistenta va injecta doza recomandată de vaccin (0,5 ml) într-un mușchi de la nivelul brațului sau piciorului dumneavoastră sau copilului dumneavoastră.

#### Sugari cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni

În mod obișnuit, copilului dumneavoastră trebuie să i se administreze o serie inițială de trei injecții cu vaccin, urmată de o doză de rapel.

- Prima injecție trebuie să fie administrată începând cu vârsta de șase săptămâni.
- Injecțiile vor fi administrate la interval de cel puțin o lună, una de cealaltă.
- O a patra injecție (rapel) va fi administrată la vârsta cuprinsă între 11 și 15 luni.
- Veți fi anunțat(ă) când trebuie să veniți cu copilul pentru injecția următoare.

Este posibil ca furnizorul dumneavoastră de servicii medicale să utilizeze o schemă alternativă de vaccinare, conform recomandărilor oficiale din țara dumneavoastră. Pentru informații suplimentare, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală.

#### Sugari prematuri

Copilului dumneavoastră i se va administra o serie inițială de trei injecții cu vaccin. Prima injecție poate fi administrată chiar de la vârsta de șase săptămâni, cu un interval de cel puțin o lună între administrări. Între lunile 11 și 15 de viață, copilului dumneavoastră i se va administra o a patra injecție (rapel).

#### Sugari, copii și adolescenți nevaccinați, cu vârsta peste 7 luni

La sugarii cu vârsta cuprinsă între **7 și 11 luni** trebuie să se administreze două injecții. Injecțiile vor fi administrate la interval de cel puțin o lună una de cealaltă. O a treia injecție va fi administrată în al doilea an de viață.

La copiii cu vârsta cuprinsă între **12 și 23 de luni** trebuie să se administreze două injecții. Injecțiile vor fi administrate la interval de cel puțin două luni una de cealaltă.

La copiii cu vârsta cuprinsă între **2 și 17 ani** trebuie să se administreze o injecție.

#### Sugari, copii și adolescenți vaccinați anterior cu Prevenar

Este posibil să se administreze Prevenar 13 la sugarii și copiii cărora li s-a administrat anterior Prevenar, pentru a completa schema de vaccinare.

La copiii cu vârsta cuprinsă **între 1 și 5 ani** care au fost vaccinați anterior cu Prevenar, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor recomanda numărul necesar de injecții cu Prevenar 13.

La copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani trebuie să se administreze o injecție.

Este important să respectați recomandările medicului, farmacistului sau asistentei medicale, astfel

încât copilului dumneavoastră să i se administreze seria completă de injecții.

Dacă uitați să vă prezentați la data stabilită, solicitați sfatul medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

### Adulți

La adulți trebuie să se administreze o injecție.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă vi s-a administrat un vaccin pneumococic .

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea Prevenar 13, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

### Grupe speciale de pacienți

La persoanele cu un risc crescut de infecție pneumococică (cum sunt cei cu siclemie sau cu infecție cu HIV), incluzând persoanele vaccinate anterior cu vaccin pneumococic polizaharidic 23-valent, se poate administra cel puțin o doză de Prevenar 13.

Persoanelor cu transplant de celule stem hematopoetice li se pot administra trei injecții, prima administrată la 3 până la 6 luni după transplant și cu un interval de cel puțin 1 lună între doze. A patra injecție (de rapel) este recomandată la 6 luni după a treia injecție.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate vaccinurile, Prevenar 13 poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Următoarele reacții adverse le includ pe cele raportate în cazul administrării Prevenar 13 la sugari și copii (cu vârsta cuprinsă între 6 săptămâni și 5 ani):**

**Cele mai frecvente reacții adverse** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- poftă de mâncare scăzută
- febră, iritabilitate, durere, sensibilitate, înroșire, umflare sau întărire apărută la locul de vaccinare, somnolență, somn agitat
- Înroșire, întărire, umflare în jurul locului de vaccinare pe o suprafață de 2,5 cm - 7,0 cm (după doza de rapel și la copii mai mari [cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani])

**Reacțiile adverse frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- vărsături, diaree
- febră mai mare de 39°C; durere la locul de vaccinare resimțită la mișcare, înroșire, întărire, umflare în jurul locului de vaccinare pe o suprafață de 2,5 cm - 7,0 cm (după prima serie de injecții)
- erupții trecătoare pe piele

**Reacțiile adverse mai puțin frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 100 doze de vaccin) sunt:

- convulsii, incluzându-le pe cele determinate de febră
- Papule (urticarie sau erupții de tip urticarian)

- înroșire, umflare sau întărire apărută la locul de vaccinare, cu diametrul mai mare de 7 cm, plâns

**Reacțiile adverse rare** (pot să apară la cel mult 1 din 1000 de doze de vaccin) sunt:

- stare de colaps sau asemănătoare cu șocul (episod hipotonic-hiporeactiv)
- reacții alergice (hipersensibilitate), incluzând tumefiere a feței și/sau buzelor, dificultăți la respirație

**Următoarele reacții adverse le includ pe cele raportate în cazul administrării Prevenar 13 la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani):**

**Cele mai frecvente reacții adverse** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- poftă de mâncare scăzută
- iritabilitate; durere, sensibilitate, înroșire, umflare sau întărire la nivelul locului de vaccinare; somnolență; somn agitat; sensibilitate la nivelul locului de vaccinare care afectează mișcarea

**Reacții adverse frecvente** (pot să apară până la 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- dureri de cap
- vărsături; diaree
- erupții trecătoare pe piele; papule (urticarie sau erupții de tip urticarian)
- febră

Copiii și adolescenții cu infecție HIV, siclemie sau cu transplant de celule stem hematopoetice au avut reacții adverse similare; totuși durerea de cap, vărsăturile, diareea, febra, oboseala, durerile articulare și musculare au fost foarte frecvente.

**Reacțiile adverse suplimentare prezentate de mai jos au fost observate după punerea pe piață, în cazul administrării Prevenar 13 la sugari și copii cu vârsta până la 5 ani:**

- reacții alergice severe, incluzând șoc (colaps cardiovascular), angioedem (umflare a buzelor, feței sau gâtului)
- papule (urticarie), înroșire și iritație (dermatită) și mâncărime (prurit) la locul de injectare; înroșire a feței
- mărire a ganglionilor limfatici sau a glandelor (limfadenopatie) în apropierea locului de injectare, cum ar fi la subraț sau în regiunea inghinală
- o erupție care cauzează pete roșii însoțite de mâncărime (eritem polimorf)

La copiii născuți foarte prematur (la cel mult 28 de săptămâni de sarcină) pot să apară pauze mai lungi decât este normal între respirații, timp de 2-3 zile după vaccinare.

**Următoarele reacții adverse le includ pe cele raportate în cazul administrării Prevenar 13 la adulți:**

**Cele mai frecvente reacții adverse** (pot să apară la mai mult de 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- poftă de mâncare scăzută, dureri de cap, diaree, vărsături (la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 49 ani)
- frisoane, oboseală, erupție trecătoare pe piele, durere, înroșire, umflare, întărire sau durere la locul vaccinării, resimțită la mișcarea brațului (durere sau sensibilitate severă la locul de vaccinare la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani și limitare severă a mișcărilor mâinii la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani)

- înrăutățire sau durere nouă la nivelul articulațiilor dumneavoastră, înrăutățire sau durere nouă la nivelul mușchilor
- febră (la persoanele cu vârsta cuprinsă între 18 și 29 ani)

**Reacțiile adverse frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 10 doze de vaccin) sunt:

- vărsături (la persoanele cu vârsta de 50 de ani și peste); febră (la persoanele cu vârsta de 30 de ani și peste)

**Reacțiile adverse mai puțin frecvente** (pot să apară la cel mult 1 din 100 doze de vaccin) sunt:

- greață
- reacție alergică (hipersensibilitate), incluzând umflare a feței și/sau a buzelor, dificultăți la respirație
- noduli limfatici măriți sau glande mărite (limfadenopatie) lângă locul de vaccinare, cum ar fi sub braț

Adulții cu infecție cu HIV au avut reacții adverse similare; totuși febra și vărsăturile au fost foarte frecvente și greața frecventă.

Adulții cu transplant de celule stem hematopoetice au avut reacții adverse similare; totuși, febra și vărsăturile au fost foarte frecvente.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Prevenar 13**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și etichetă. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

După prima utilizare, medicamentul poate fi păstrat la frigider timp de cel mult 28 zile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Prevenar 13**

Substanțele active sunt conjugați polizaharidici cu CRM<sub>197</sub> care constau din:

- 2,2 micrograme din fiecare dintre polizaharidele pentru serotipurile 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F și 23F
- 4,4 micrograme de polizaharide pentru serotipul 6B



1 doză (0,5 ml) conține aproximativ 32 micrograme de proteină transportoare CRM<sub>197</sub>, adsorbită pe fosfat de aluminiu (0,125 mg aluminiu).

Celelalte componente sunt clorură de sodiu, acid succinic, polisorbitat 80, 2-fenoxietanol și apă pentru preparate injectabile.

### **Cum arată Prevenar 13 și conținutul ambalajului**

Vaccinul este o suspensie injectabilă albă, furnizată într-un recipient multidoză (4 doze x 0,5 ml). Cutii cu 1, 5, 10, 25 și 50 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgia

Fabricantul responsabil pentru eliberarea seriei:  
Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer PFE, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

**Norge**  
Pfizer Norge AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

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

**Espania**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 1 58 07 3440

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf,  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**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

**Acest prospect a fost revizut în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Pe durata păstrării, pot fi observate un depozit de culoare albă și un supernatant limpede. Acestea nu constituie un semn de deteriorare.

Inspectați vizual pentru a detecta orice conținut de particule străine și/sau aspect fizic anormal; nu utilizați dacă detectați oricare dintre acestea.

Agitați bine înainte de utilizare, pentru a obține o suspensie albă, omogenă.

Administrați întreaga doză.

Prevenar 13 este destinat numai pentru administrare intramusculară. A nu se administra intravascular.

Prevenar 13 nu trebuie amestecat în aceeași seringă cu niciun alt vaccin.

Prevenar 13 poate fi administrat în mod concomitent cu alte vaccinuri, recomandate pentru administrarea de rutină în copilărie; în acest caz, trebuie utilizate locuri de vaccinare diferite.

Prevenar 13 poate fi administrat la adulți cu vârsta de 50 de ani și peste, în același timp cu vaccinul antigripal trivalent sau tetravalent inactivat.

După prima utilizare, medicamentul poate fi păstrat la frigider timp de cel mult 28 zile.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.