

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα  
συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο)

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 δόση (0,5 ml) περιέχει:

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

<sup>1</sup>Συζευγμένο με την CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα, προσροφημένο σε φωσφορικό αργίλιο.

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου 32 µg CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα και 0,125 mg αργίλιο.

### Έκδοχα με γνωστή δράση:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα.

Το εμβόλιο είναι ένα ομοιογενές λευκό εναιώρημα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου, της πνευμονίας και της οξείας μέσης ωτίτιδας που προκαλούνται από το *Streptococcus pneumoniae* σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 εβδομάδων έως 17 ετών.

Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου και της πνευμονίας που προκαλούνται από το *Streptococcus pneumoniae*, σε ενήλικες  $\geq 18$  ετών και στους ηλικιωμένους.

Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1 για πληροφορίες σχετικά με την προστασία έναντι συγκεκριμένων πνευμονιοκοκκικών οροτύπων.

Η χρήση του Prevenar 13 πρέπει να καθορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο της διεισδυτικής νόσου και της πνευμονίας στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, υποκείμενες συνοσηρότητες όπως και τη διακύμανση στην επιδημιολογία των οροτύπων στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα σχήματα ανοσοποίησης για το Prevenar 13 πρέπει να βασίζονται σε επίσημες συστάσεις.

### Δοσολογία

#### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Συνιστάται, βρέφη που λαμβάνουν μία πρώτη δόση Prevenar 13 να ολοκληρώνουν τον εμβολιασμό με Prevenar 13.

#### Βρέφη ηλικίας 6 εβδομάδων-6 μηνών

##### *Σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων*

Το συνιστώμενο σχήμα εμβολιασμού αποτελείται από τέσσερις δόσεις, 0,5 ml η κάθε μία. Η αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη αποτελείται από τρεις δόσεις, με την πρώτη δόση να δίνεται συνήθως σε ηλικία 2 μηνών και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί το νωρίτερο στην ηλικία των έξι εβδομάδων. Η τέταρτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών.

##### *Σειρά αρχικής ανοσοποίησης δύο δόσεων*

Εναλλακτικά, όταν το Prevenar 13 χορηγείται ως μέρος ενός τακτικού προγράμματος εμβολιασμού για βρέφη, ενδέχεται να χορηγηθεί ένα σχήμα τριών δόσεων, 0,5 ml η κάθε μία. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των 2 μηνών με τη δεύτερη δόση μετά από 2 μήνες. Η τρίτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Πρόωρα βρέφη (< 37 εβδομάδες κύησης)

Στα πρόωρα βρέφη, η συνιστώμενη σειρά ανοσοποίησης αποτελείται από τέσσερις δόσεις, 0,5 ml η καθεμία. Η αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη αποτελείται από τρεις δόσεις, με την πρώτη δόση να δίνεται σε ηλικία 2 μηνών και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί το νωρίτερο στην ηλικία των έξι εβδομάδων. Η τέταρτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Μη εμβολιασμένα βρέφη και παιδιά ηλικίας ≥ 7 μηνών

##### *Βρέφη ηλικίας 7-11 μηνών*

Δύο δόσεις, 0,5 ml η κάθε μία, με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Μία τρίτη δόση συνιστάται στο δεύτερο έτος της ζωής.

##### *Παιδιά ηλικίας 12-23 μηνών*

Δύο δόσεις, 0,5 ml η κάθε μία, με διάστημα τουλάχιστον 2 μηνών μεταξύ των δόσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

##### *Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2-17 ετών*

Μία μόνο δόση των 0,5 ml.

#### Σχήμα εμβολιασμού με Prevenar 13 σε βρέφη και παιδιά προηγουμένως εμβολιασμένα με Prevenar (7-δύναμο) (ορότυπους 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F και 23F του *Streptococcus pneumoniae*)

Το Prevenar 13 περιέχει τους ίδιους 7 ορότυπους που περιέχονται στο Prevenar, χρησιμοποιώντας την ίδια πρωτεΐνη-φορέα CRM<sub>197</sub>.

Βρέφη και παιδιά τα οποία ξεκίνησαν εμβολιασμό με Prevenar μπορεί να λάβουν Prevenar 13 σε οποιοδήποτε στάδιο στο σχήμα εμβολιασμού.

### *Νεαρά παιδιά (12-59 μηνών) πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο)*

Νεαρά παιδιά τα οποία θεωρούνται πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο) θα πρέπει να λάβουν μία δόση Prevenar 13 των 0,5 ml, προκειμένου να προκληθούν ανοσολογικές αποκρίσεις στους 6 πρόσθετους ορότυπους. Η δόση αυτή του Prevenar 13 θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την τελική δόση του Prevenar (7-δύναμο) (βλ. παράγραφο 5.1).

### *Παιδιά και έφηβοι 5-17 ετών*

Παιδιά ηλικίας 5 έως 17 ετών μπορεί να λάβουν μία μόνο δόση του Prevenar 13 εάν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με μία ή περισσότερες δόσεις του Prevenar. Η δόση αυτή του Prevenar 13 θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την τελική δόση του Prevenar (7-δύναμο) (βλ. παράγραφο 5.1).

### Ενήλικες $\geq 18$ ετών και ηλικιωμένοι

Μία μόνο δόση.

Η ανάγκη για επανεμβολιασμό με μία επακόλουθη δόση του Prevenar 13 δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ανεξάρτητα από την προηγούμενη κατάσταση εμβολιασμού για τον πνευμονιόκοκκο, εάν η χρήση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου κρίνεται απαραίτητη, το Prevenar 13 θα πρέπει να χορηγείται πρώτο (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

### Ειδικό Πληθυσμοί

Άτομα που παρουσιάζουν υποκείμενες καταστάσεις οι οποίες τα προδιαθέτουν για εμφάνιση διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου (όπως δρεπανοκυτταρική νόσο ή λοίμωξη από HIV), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως με μία ή περισσότερες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, μπορούν να λάβουν τουλάχιστον μία δόση του Prevenar 13 (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε άτομα με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (haematopoietic stem cell transplant - HSCT), η συνιστώμενη σειρά ανοσοποίησης αποτελείται από τέσσερις δόσεις Prevenar 13, η καθεμία από 0,5 ml. Η αρχική σειρά ανοσοποίησης αποτελείται από τρεις δόσεις, με την πρώτη δόση να χορηγείται 3 έως 6 μήνες μετά την πραγματοποίηση της HSCT και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Μία τέταρτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται 6 μήνες μετά την τρίτη δόση (βλ. παράγραφο 5.1).

### Τρόπος χορήγησης

Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση. Προτιμώμενες περιοχές είναι η προσθιοπλάγια περιοχή του μηρού (έξω πλατύς μηριαίος μυς) στα βρέφη ή ο δελτοειδής μυς στο άνω τμήμα του βραχίονα στα παιδιά και τους ενήλικες.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στη διφθεριτική ανατοξίνη.

Όπως και με τα άλλα εμβόλια, η χορήγηση του Prevenar 13 θα πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα που υποφέρουν από οξεία, σοβαρή εμπύρετη νόσο. Ωστόσο, η παρουσία μίας ελάχιστονος λοίμωξης, όπως ένα κρυολόγημα, δεν θα πρέπει να οδηγεί σε αναβολή του εμβολιασμού.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Prevenar 13 δεν πρέπει να χορηγείται ενδαγγειακά.

Όπως με όλα τα ενέσιμα εμβόλια, πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη η κατάλληλη ιατρική θεραπεία και επίβλεψη κατά τη σπάνια περίπτωση ενός αναφυλακτικού επεισοδίου μετά από τη χορήγηση του εμβολίου.

Αυτό το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται ως μία ενδομυϊκή ένεση σε άτομα με θρομβοπενία ή άλλη διαταραχή της πήξης του αίματος που μπορεί να συνιστά αντένδειξη για ενδομυϊκή ένεση, αλλά μπορεί να χορηγείται υποδοριώς εάν το δυνητικό όφελος αντισταθμίζει ξεκάθαρα τους κινδύνους (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Prevenar 13 θα προστατεύει μόνο από τους ορότυπους του *Streptococcus pneumoniae* που περιέχονται στο εμβόλιο και δε θα προστατεύει από άλλους μικροοργανισμούς που προκαλούν διεισδυτική νόσο, πνευμονία ή μέση ωτίτιδα. Όπως με κάθε εμβόλιο, το Prevenar 13 ενδέχεται να μην προστατεύει από την πνευμονιοκοκκική νόσο όλα τα άτομα στα οποία χορηγείται. Για τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία στη χώρα σας, συμβουλευθείτε τον αρμόδιο εθνικό οργανισμό.

Άτομα με διαταραχή στην ανοσολογική απόκριση, είτε οφειλόμενη σε χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, γενετική ανωμαλία, λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή άλλες αιτίες, μπορεί να έχουν μειωμένη αντισωματική απάντηση στην ενεργητική ανοσοποίηση.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας για περιορισμένο αριθμό ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας και ανοσογονικότητας για το Prevenar 13 σε άτομα άλλων ειδικών ανοσοκατεσταλμένων ομάδων (π.χ. με κακοήθειες ή νεφρωσικό σύνδρομο) και ο εμβολιασμός θα πρέπει να αξιολογείται ανά ασθενή.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Σε κλινικές μελέτες, το Prevenar 13 προκάλεσε μία ανοσολογική ανταπόκριση σε όλους τους 13 ορότυπους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Η ανοσολογική απόκριση για τον ορότυπο 3 μετά την αναμνηστική δόση δεν ήταν αυξημένη πάνω από τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν μετά την αρχική σειρά εμβολιασμού σε βρέφη· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την πρόκληση ανοσοποιητικής μνήμης έναντι του ορότυπου 3 είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.1).

Τα ποσοστά των συμμετεχόντων που ανταποκρίθηκαν με επαρκή επαγωγή λειτουργικών αντισωμάτων (τίτλοι OPA  $\geq$  1:8) στους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν υψηλά. Ωστόσο, οι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) ήταν χαμηλότεροι έναντι κάθε ενός από τους υπόλοιπους πρόσθετους ορότυπους του εμβολίου· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την προστατευτική δραστηριότητα είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.1).

Περιορισμένα στοιχεία έχουν δείξει ότι το 7-δύναμο Prevenar (σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων) επάγει αποδεκτή ανοσολογική απάντηση σε βρέφη με δρεπανοκυτταρική νόσο με ένα προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ομάδες μη υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιά νεότερα των 2 ετών πρέπει να λάβουν το κατάλληλο για την ηλικία τους σχήμα εμβολιασμού με Prevenar 13 (βλ. παράγραφο 4.2). Η χρήση του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου δεν αντικαθιστά τη χρήση του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε παιδιά ηλικίας  $\geq$  2 ετών με καταστάσεις που τα προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικής νόσου οφειλόμενης σε *Streptococcus pneumoniae* (όπως δρεπανοκυτταρική νόσο, ασπληνία, λοίμωξη με HIV, χρόνια νόσο ή ανοσοκαταστολή). Οποτεδήποτε συστήνεται, παιδιά σε κίνδυνο ηλικίας  $\geq$  24 μηνών που έχουν ανοσοποιηθεί αρχικά με Prevenar 13, θα πρέπει να λαμβάνουν 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο. Το διάστημα μεταξύ του 13-δύναμου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (Prevenar 13) και του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού

πνευμονιοκοκκικού εμβολίου δεν πρέπει να είναι μικρότερο των 8 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδεικνύουν εάν η χορήγηση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου σε παιδιά που δεν είχαν ή είχαν ανοσοποιηθεί με Prevenar 13, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανταπόκριση σε επόμενες δόσεις του Prevenar 13.

Κατά τη χορήγηση της αρχικής σειράς ανοσοποίησης σε ιδιαίτερος πρόωρα βρέφη (διάρκεια κύησης  $\leq 28$  εβδομάδες), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο πιθανός κίνδυνος άπνοιας και η ανάγκη παρακολούθησης της αναπνευστικής λειτουργίας για 48-72 ώρες, και ιδιαίτερα για τα βρέφη με προηγούμενο ιστορικό αναπνευστικής ανωριμότητας. Δεδομένου ότι το όφελος του εμβολιασμού σε αυτή την ομάδα βρεφών είναι υψηλό, ο εμβολιασμός δε θα πρέπει να αναστέλλεται ή να καθυστερεί.

Για ορότυπους του εμβολίου, η προστασία έναντι της μέσης ωτίτιδας αναμένεται να είναι μικρότερη από την προστασία έναντι της διεισδυτικής νόσου. Επειδή η μέση ωτίτιδα προκαλείται από πολλούς μικροοργανισμούς εκτός των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων που περιέχονται στο εμβόλιο, η προστασία από μέση ωτίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας αναμένεται να είναι μικρή (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν το Prevenar 13 χορηγείται ταυτόχρονα με το Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), τα ποσοστά των εμπύρετων αντιδράσεων είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar (7-δύναμο) και του Infanrix hexa (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά αναφοράς σπασμών (με ή χωρίς πυρετό) και υποτονικού υποαντιδραστικού επεισοδίου (HHE) με ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar 13 και του Infanrix hexa (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αντιπυρετική θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για τα παιδιά με διαταραχές με σπασμούς ή με ιστορικό πυρετικών σπασμών και για όλα τα παιδιά που παίρνουν Prevenar 13 ταυτόχρονα με εμβόλια που περιέχουν ολόκληρα κύτταρα κοκκύτη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα εμβόλια, είτε ως μονοδύναμο είτε ως συνδυασμένα εμβόλια: διφθερίτιδας, τετάνου, ακυτταρικό ή ολοκυτταρικό εμβόλιο κοκκύτη, *Haemophilus influenzae* τύπου b, αδρανοποιημένο εμβόλιο έναντι της πολιομυελίτιδας, ηπατίτιδας Β (βλ. παράγραφο 4.4 για καθοδήγηση σχετικά με το Infanrix hexa), μηνιγγιτιδοκοκκικού ορότυπου ομάδας C, ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμοβλογιάς και εμβόλιο ροταϊού.

Το Prevenar 13 μπορεί επίσης να χορηγείται ταυτόχρονα με το πολυσακχαριδικό μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο για τους ορότυπους A, C, W και Y που είναι συζευγμένο με τοξοειδές του τετάνου, σε ηλικία μεταξύ 12-23 μηνών, σε παιδιά που έχουν ανοσοποιηθεί επαρκώς με Prevenar 13 (σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις).

Δεδομένα από μία κλινική μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, για την εκτίμηση της επίπτωσης της προφυλακτικής χρήσης αντιπυρετικών (ιβουπροφαίνης και παρακεταμόλης) στην ανοσολογική απόκριση στο Prevenar 13, υποδεικνύουν ότι η χορήγηση παρακεταμόλης ταυτόχρονα ή εντός της ίδιας ημέρας του εμβολιασμού, ενδέχεται να μειώσει την ανοσολογική απόκριση στο Prevenar 13 μετά τη βρεφική σειρά ανοσοποίησης. Οι αποκρίσεις στην αναμνηστική δόση που χορηγείται στους 12 μήνες δεν επηρεάστηκαν. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη.

##### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με άλλα εμβόλια.

## Ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με άλλα εμβόλια.

## Ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με το εποχικό τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV).

Σε δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες ηλικίας 50-59 ετών και 65 ετών και άνω, έχει καταδειχθεί ότι το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV). Οι αποκρίσεις και στα 3 αντιγόνα του (TIV) ήταν συγκρίσιμες κατά τη χορήγηση TIV μόνο είτε ταυτόχρονα με το Prevenar 13.

Όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το TIV, οι ανοσολογικές αποκρίσεις του Prevenar 13 ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε μακροπρόθεσμη επίδραση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων αντισωμάτων.

Σε μια τρίτη μελέτη σε ενήλικες ηλικίας 50-93 ετών, καταδείχθηκε ότι το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με το εποχικό τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (QIV). Όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το QIV, οι ανοσολογικές αποκρίσεις και στα τέσσερα στελέχη του QIV δεν ήταν κατώτερες σε σύγκριση με τη χορήγηση QIV μόνο.

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στο Prevenar 13 δεν ήταν κατώτερες όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το QIV σε σύγκριση με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο. Όπως ισχύει με την ταυτόχρονη χορήγηση με τριδύναμο εμβόλια, οι ανοσολογικές αποκρίσεις σε κάποιους από τους πνευμονιοκοκκικούς οροτύπους ήταν χαμηλότερες όταν τα δύο εμβόλια χορηγήθηκαν ταυτόχρονα.

Η ταυτόχρονη χρήση με άλλα εμβόλια δεν έχει ερευνηθεί.

Διαφορετικά ενέσιμα εμβόλια πρέπει πάντα να χορηγούνται σε διαφορετικά σημεία εμβολιασμού.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar 13 με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο δεν έχει μελετηθεί. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες το Prevenar 13 χορηγήθηκε 1 χρόνο μετά το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν χαμηλότερες για όλους τους ορότυπους σε σύγκριση με τη χορήγηση του Prevenar 13 σε άτομα που δεν είχαν προηγουμένως ανοσοποιηθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Η κλινική σημασία αυτής της διαφοράς είναι άγνωστη.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του συζευγμένου 13-δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε έγκυες γυναίκες. Συνεπώς η χρήση του Prevenar 13 θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το συζευγμένο 13-δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις σε σχέση με τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Prevenar 13 δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ορισμένες από τις επιδράσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες» ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η ανάλυση των ποσοστών αναφοράς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υποδεικνύει έναν πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών, με ή χωρίς πυρετό, και ΗΗΕ όταν συγκρίθηκαν ομάδες που ανέφεραν χρήση του Prevenar 13 με το Infanrix hexa με εκείνες που ανέφεραν χρήση μόνο του Prevenar 13.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για όλες τις ηλικιακές ομάδες, αναγράφονται σε αυτή την παράγραφο ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σε φθίνουσα σειρά συχνότητας και σοβαρότητας. Η συχνότητα καθορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

##### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Η ασφάλεια του εμβολίου αξιολογήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου 14.267 δόσεις χορηγήθηκαν σε 4.429 υγιή βρέφη από την ηλικία των 6 εβδομάδων στον πρώτο εμβολιασμό και ηλικίας 11-16 μηνών στην αναμνηστική δόση. Σε όλες τις μελέτες σε βρέφη, το Prevenar 13 συγχρηγήθηκε με καθιερωμένα παιδιατρικά εμβόλια (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίσης αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 354 προηγουμένως μη εμβολιασμένα παιδιά (ηλικίας από 7 μηνών έως 5 χρονών).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών ήταν αντιδράσεις στο σημείο εμβολιασμού, πυρετός, ευερεθιστότητα, μειωμένη όρεξη, και αυξημένος και/ή μειωμένος ύπνος.

Σε μία κλινική μελέτη σε βρέφη που εμβολιάστηκαν τον 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> μήνα της ηλικίας τους, αναφέρθηκε πυρετός  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  σε υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) ταυτόχρονα με Infanrix hexa (28,3% έως 42,3%) σε σχέση με βρέφη που έλαβαν μόνο Infanrix hexa (15,6% έως 23,1%). Μετά από μία αναμνηστική δόση σε ηλικία 12 έως 15 μηνών, αναφέρθηκε πυρετός  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  στο 50,0 % των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) και Infanrix hexa ταυτόχρονα, σε σύγκριση με το 33,6% των βρεφών που έλαβαν Infanrix hexa μόνο. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κυρίως μέτριες (μικρότερες ή ίσες με  $39^{\circ}\text{C}$ ) και παροδικές.

Μία αύξηση των αντιδράσεων στο σημείο εμβολιασμού αναφέρθηκε σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 μηνών συγκρινόμενα με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε βρέφη κατά τη διάρκεια της αρχικής σειράς ανοσοποίησης με Prevenar 13.

##### *Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες*

Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ασφαλείας του Prevenar 13 ήταν παρόμοιο με αυτό του Prevenar. Οι ακόλουθες συχνότητες βασίζονται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13:

##### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σπάνιες: Αντίδραση υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου



Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Όχι συχνές: Σπασμοί (συμπεριλαμβανομένων των πυρετικών σπασμών)  
Σπάνιες: Υποτονικό-υποαντιδραστικό επεισόδιο

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη  
Συχνές: Έμετος, διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: Εξάνθημα  
Όχι συχνές: Κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: Πυρεξία, ευερεθιστότητα, κάθε ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαισθησία, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου  
Ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο 2,5 cm-7,0 cm (μετά την αναμνηστική δόση και σε μεγαλύτερα παιδιά [ηλικίας 2 έως 5 ετών])  
Συχνές: Πυρεξία > 39°C, δυσκολία στην κίνηση στο σημείο εμβολιασμού (λόγω πόνου), ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο 2,5 cm-7,0 cm (μετά τη βρεφική σειρά ανοσοποίησης)  
Όχι συχνές: Ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο > 7,0 cm, κλάμα

Πρόσθετες πληροφορίες σε ειδικούς πληθυσμούς:

Απνοια σε ιδιαίτερος πρόωρα βρέφη (διάρκεια κύησης ≤ 28 εβδομάδες) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών

Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 592 παιδιά (294 παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών τα οποία είχαν προηγουμένως ανοσοποιηθεί με μία τουλάχιστον δόση του Prevenar και 298 παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών τα οποία δεν είχαν λάβει πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: Κεφαλαλγίες

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη  
Συχνές: Έμετος, διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: Εξάνθημα, κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: Ευερεθιστότητα, κάθε ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαισθησία, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου, ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού (συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην κίνηση)  
Συχνές: Πυρεξία

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν προηγουμένως παρατηρηθεί σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών μπορεί επίσης να σχετίζονται και με αυτή την ηλικιακή ομάδα αλλά δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη αυτή πιθανόν λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος.

Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς

Τα παιδιά και οι έφηβοι με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων παρουσιάζουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση τις κεφαλαλγίες, τον έμετο, τη διάρροια, την πυρεξία, την κόπωση, την αρθραλγία και τη μυαλγία, η εμφάνιση των οποίων ήταν πολύ συχνή.

#### Ενήλικες ≥18 ετών και ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 7 κλινικές μελέτες που συμπεριλάμβαναν 91.593 ενήλικες ηλικίας από 18 έως 101 ετών. Το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε 48.806 ενήλικες· 2.616 (5,4 %) ηλικίας 50 έως 64 ετών και 45.291 (92,8 %) ηλικίας 65 ετών και άνω. Η μία από τις 7 μελέτες συμπεριλάμβανε ομάδα ενηλίκων (n=899) ηλικίας 18 έως 49 ετών που έλαβαν Prevenar 13 και δεν είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Από αυτούς που έλαβαν Prevenar 13, 1.916 ενήλικες είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο τουλάχιστον 3 χρόνια πριν από τη μελέτη εμβολιασμού και 46.890 ήταν ανεμβολίαστοι με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο.

Τάση μικρότερης συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών συνδέθηκε με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας: ενήλικες ηλικίας > 65 ετών (ανεξάρτητα από προηγούμενη κατάσταση εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο) ανέφεραν γενικότερα λιγότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους νεότερους ενήλικες, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά πιο συχνές στους πιο νέους ενήλικες, ηλικίας 18 έως 29 ετών.

Συνολικά, οι κατηγορίες συχνότητας ήταν παρόμοιες για όλες τις ηλικιακές ομάδες, με εξαίρεση τον έμετο, ο οποίος ήταν πολύ συχνός ( $\geq 1/10$ ) στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών και συχνός ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες, ενώ η πυρεξία ήταν πολύ συχνή στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών και συχνή σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Οξύ άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού και έντονος περιορισμός της κίνησης του βραχίονα ήταν πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών και συχνές σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες.

#### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες

Τοπικές αντιδράσεις και συστηματικά συμβάματα καταγράφηκαν καθημερινά μετά από κάθε εμβολιασμό για 14 ημέρες σε 6 μελέτες και για 7 ημέρες στην εναπομένουσα μελέτη. Οι ακόλουθες συχνότητες βασίζονται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13 σε ενήλικες:

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγίες

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: Διάρροια, έμετος (σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών)

Συχνές: Έμετος (σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω)

Όχι συχνές: Ναυτία

#### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Όχι συχνές: Αντίδραση υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου

#### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ συχνές: Εξάνθημα

#### Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: Ρίγη, κόπωση, ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο στο σημείο εμβολιασμού, άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού (οξύ

άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού πολύ συχνό σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών), περιορισμός της κίνησης του βραχίονα (έντονος περιορισμός της κίνησης του βραχίονα πολύ συχνός σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών)

Συχνές: Πυρεξία (πολύ συχνή σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών)

Όχι συχνές: Λεμφαδενοπάθεια εντοπισμένη στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Πολύ συχνές: Αρθραλγία, μυαλγία

Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε ενήλικες που είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.

*Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς*

Οι ενήλικες με λοίμωξη από HIV έχουν παρόμοιες συχνότητες ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρεξία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές και τη ναυτία που ήταν συχνή.

Οι ενήλικες με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έχουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρεξία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές.

Μεγαλύτερη συχνότητα σε ορισμένες αναμενόμενες συστηματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκε όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV) συγκριτικά με τη χορήγηση TIV μόνο (κεφαλαλγία, ρίγη, εξάνθημα, μειωμένη όρεξη, αρθραλγία και μυαλγία) ή με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο (κεφαλαλγία, κόπωση, ρίγη, μειωμένη όρεξη και αρθραλγία).

*Ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Prevenar 13 που βασίζονται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

Οι ακόλουθες θεωρούνται ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις του Prevenar 13. Καθώς οι αντιδράσεις αυτές προήλθαν από αυθόρμητες αναφορές, οι συχνότητες δεν μπορούσαν να καθοριστούν και ως εκ τούτου θεωρούνται ως μη γνωστές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Λεμφαδενοπάθεια (εντοπίζεται στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας, αγγειοίδημα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύμορφο ερύθημα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Κνίδωση στο σημείο εμβολιασμού, δερματίτιδα στο σημείο εμβολιασμού, κνησμός στο σημείο εμβολιασμού, έξαψη

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία με Prevenar 13 είναι απίθανη λόγω της συσκευασίας του ως προγεμισμένη σύριγγα. Ωστόσο, σε βρέφη και παιδιά, έχουν υπάρξει περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Prevenar 13 οριζόμενες ως επακόλουθες δόσεις που χορηγήθηκαν συντομότερα από τη σύσταση σε σχέση με την προηγούμενη δόση. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σχετικά με υπερδοσολογία είναι σε συμφωνία με αυτές που έχουν αναφερθεί σε δόσεις που χορηγήθηκαν με τα συνιστώμενα παιδιατρικά σχήματα για το Prevenar 13.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εμβόλια, πνευμονιοκοκκικά εμβόλια, κωδικός ATC: J07AL02

Το Prevenar 13 περιέχει τους 7 πολυσακχαρίτες της κάψας του πνευμονιόκοκκου που βρίσκονται στο Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) συν 6 πρόσθετους πολυσακχαρίτες (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) όλους συζευγμένους με την πρωτεΐνη-φορέα CRM<sub>197</sub>.

#### Φορτίο της νόσου

*Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών*

Βάσει της παρακολούθησης των οροτύπων στην Ευρώπη που πραγματοποιήθηκε πριν την εισαγωγή του Prevenar, το Prevenar 13 υπολογίζεται ότι καλύπτει το 73-100% (ανάλογα με τη χώρα) των οροτύπων που προκαλούν ΔΠΝ (διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο) σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, οι ορότυποι 1, 3, 5, 6A, 7F, και 19A υπολογίζεται ότι ευθύνονται για το 15,6 % έως 59,7 % της διεισδυτικής νόσου, ανάλογα τη χώρα, τη χρονική περίοδο της μελέτης, και τη χρήση του Prevenar.

Η οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ) είναι μία συχνή νόσος της παιδικής ηλικίας με διάφορες αιτιολογίες. Τα βακτήρια μπορεί να ευθύνονται για το 60-70% των κλινικών επεισοδίων της ΟΜΩ. Ο *S. pneumoniae* είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες για ΟΜΩ παγκοσμίως.

Το Prevenar 13 υπολογίζεται ότι καλύπτει πάνω από το 90 % των οροτύπων που προκαλούν ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά περιστατικά ΔΠΝ.

*Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών*

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών, η επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής νόσου είναι χαμηλή, ωστόσο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας σε περιπτώσεις με υποκείμενες συνοσηρότητες.

*Ενήλικες ≥18 ετών και ηλικιωμένοι*

Η πνευμονία είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση της πνευμονιοκοκκικής νόσου σε ενήλικες.

Η αναφερόμενη επίπτωση της πνευμονίας της κοινότητας (ΠΚ) και της ΔΠΝ στην Ευρώπη διαφέρει ανά χώρα, αυξάνει με την ηλικία μετά τα 50 έτη και είναι υψηλότερη σε άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών. Ο *S. pneumoniae* είναι η πιο συχνή αιτία ΠΚ και εκτιμάται ότι ευθύνεται περίπου για το 30% του συνόλου των περιστατικών ΠΚ που απαιτούν εισαγωγή ενηλίκων στο νοσοκομείο σε αναπτυγμένες χώρες.

Η βακτηριακή πνευμονία (περίπου το 80% των περιστατικών ΔΠΝ σε ενήλικες), η βακτηριαμία χωρίς εστία και η μηνιγγίτιδα είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις της ΔΠΝ σε ενήλικες. Βάσει των δεδομένων επιδημιολογικής επιτήρησης μετά την εισαγωγή του Prevenar αλλά πριν από την εισαγωγή του Prevenar 13 σε προγράμματα εμβολιασμών παιδιών, οι πνευμονιοκοκκικοί ορότυποι

που περιέχονται στο Prevenar 13 μπορεί να ευθύνονται για τουλάχιστον το 50 – 76% (ανάλογα με τη χώρα) της ΔΠΝ σε ενήλικες.

Ο κίνδυνος ΠΚ και ΔΠΝ σε ενήλικες αυξάνει επίσης με χρόνιες, υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις και συγκεκριμένα, την ανατομική ή λειτουργική ασπληνία, τον σακχαρώδη διαβήτη, το άσθμα, τη χρόνια καρδιαγγειακή, πνευμονική, νεφρική ή ηπατική νόσο, και είναι υψηλότερος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, για παράδειγμα, σε ασθενείς με κακοήθεις αιματολογικές νόσους ή λοίμωξη από HIV.

#### Κλινικές Μελέτες Ανοσογονικότητας του Prevenar 13 σε βρέφη, παιδιά και εφήβους

Η προστατευτική δραστηριότητα του Prevenar 13 έναντι της ΔΠΝ δεν έχει μελετηθεί. Όπως έχει συστήσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) η αξιολόγηση της πιθανής δραστηριότητας έναντι της ΔΠΝ σε βρέφη και νεαρά παιδιά έχει βασισθεί σε μία σύγκριση των ανοσολογικών αποκρίσεων στους επτά ορότυπους που είναι κοινοί στο Prevenar 13 και το Prevenar, για τους οποίους έχει αποδειχθεί προστατευτική δραστηριότητα (για τη δραστηριότητα του Prevenar (7-δύναμου) σε βρέφη και παιδιά, βλέπε παρακάτω). Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στους πρόσθετους 6 ορότυπους μετρήθηκαν επίσης.

#### Ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από μία σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων σε βρέφη

Κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε μερικές Ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ χρησιμοποιώντας ένα εύρος σχημάτων εμβολιασμού, συμπεριλαμβανομένων δύο τυχαιοποιημένων μελετών μη-κατωτερότητας (η Γερμανία χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα αρχικής σειράς ανοσοποίησης 2, 3, 4 μηνών [006] και οι ΗΠΑ χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα αρχικής σειράς ανοσοποίησης 2, 4, 6 μηνών [004]). Σε αυτές τις δύο μελέτες, οι ανοσολογικές αποκρίσεις στον πνευμονιόκοκκο συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας ένα σύνολο από κριτήρια μη-κατωτερότητας, συμπεριλαμβανομένων του ποσοστού των συμμετεχόντων με επίπεδο αντι-πολυσακχαριδικών αντισωμάτων έναντι ειδικών οροτύπων IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ένα μήνα μετά την αρχική σειρά ανοσοποίησης και της σύγκρισης των γεωμετρικών μέσων συγκεντρώσεων IgG (ELISA GMCs)· επιπλέον συγκρίθηκαν οι τίτλοι των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) μεταξύ συμμετεχόντων που λάμβαναν Prevenar 13 και Prevenar. Για τους έξι πρόσθετους ορότυπους, οι τιμές συγκρίθηκαν με τη χαμηλότερη απόκριση μεταξύ όλων των επτά κοινών οροτύπων στα άτομα που έλαβαν Prevenar.

Οι συγκρίσεις της μη κατωτερότητας της ανοσολογικής απόκρισης για τη μελέτη 006, βάσει του ποσοστού των βρεφών που έφτασαν συγκεντρώσεις των IgG αντισωμάτων έναντι του πολυσακχαρίτη  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , φαίνονται στον Πίνακα 1. Τα αποτελέσματα της μελέτης 004 είναι παρόμοια. Η μη κατωτερότητα του Prevenar 13 (το χαμηλότερο όριο του 95 % CI για τη διαφορά στο ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν στα 0,35  $\mu\text{g/ml}$  μεταξύ των ομάδων ήταν  $>-10$  %) επιδείχθηκε για όλους τους 7 κοινούς ορότυπους, εκτός του ορότυπου 6B στη μελέτη 006 και των οροτύπων 6B και 9V στη μελέτη 004, η οποία δεν επιτεύχθηκε λόγω ενός μικρού περιθωρίου. Όλοι οι επτά κοινοί ορότυποι πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια μη-κατωτερότητας για IgG ELISA GMCs. Το Prevenar 13 προκάλεσε συγκρίσιμα, παρότι ελαφρώς χαμηλότερα, επίπεδα αντισωμάτων από το Prevenar για τους 7 κοινούς ορότυπους. Η κλινική σημασία αυτών των διαφορών δεν είναι γνωστή.

Μη-κατωτερότητα πληρούνταν για τους 6 πρόσθετους ορότυπους βάσει της αναλογίας των βρεφών που πέτυχαν συγκεντρώσεις αντισωμάτων  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  και σύγκριση των IgG ELISA GMCs στη μελέτη 006 και πληρούνταν για τους 5 από τους 6 ορότυπους, με την εξαίρεση του ορότυπου 3 στη μελέτη 004. Για τον ορότυπο 3, τα ποσοστά των ατόμων που έλαβαν Prevenar 13 με IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ήταν 98,2 % (μελέτη 006) και 63,5 % (μελέτη 004).

<b>Πίνακας 1: Σύγκριση του ποσοστού των συμμετεχόντων που πέτυχαν μία συγκέντρωση πνευμονιοκοκκικών πολυσακχαριδικών IgG αντισωμάτων <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> μετά την τρίτη δόση της βρεφικής σειράς ανοσοποίησης - μελέτη 006</b>			
<b>Ορότυποι</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-δύναμο Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Διαφορά (95 % CI)</b>
<b>Ορότυποι 7-δύναμου Prevenar</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>Πρόσθετοι ορότυποι στο 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)

\* Ο ορότυπος στο Prevenar με το χαμηλότερο ποσοστό απόκρισης ήταν ο 6B στη μελέτη 006 (87,1 %)

Το Prevenar 13 προκάλεσε επαγωγή λειτουργικών αντισωμάτων για όλους τους 13 ορότυπους στις μελέτες 004 και 006. Για τους 7 κοινούς ορότυπους δεν παρουσιάστηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στο ποσοστό των ατόμων με τίτλους OPA  $\geq 1:8$ . Για καθένα από τους επτά κοινούς ορότυπους, το  $> 96$  % και το  $> 90$  % των ατόμων που έλαβαν Prevenar 13 έφτασαν τίτλους OPA  $\geq 1:8$  ένα μήνα μετά την αρχική σειρά ανοσοποίησης στις μελέτες 006 και 004, αντίστοιχα.

Για κάθε έναν από τους 6 πρόσθετους ορότυπους, το Prevenar 13 προκάλεσε τίτλους OPA  $\geq 1:8$  σε 91,4 % έως 100 % των εμβολιαζομένων ένα μήνα μετά την αρχική σειρά ανοσοποίησης στις μελέτες 004/006. Οι γεωμετρικοί μέσοι των τίτλων των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) για τους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν χαμηλότεροι από τους τίτλους για κάθε έναν από τους πρόσθετους ορότυπους: η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης για την προστατευτική δραστηριότητα είναι άγνωστη.

#### Ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από μία σειρά αρχικής ανοσοποίησης δύο δόσεων σε βρέφη

Η ανοσογονικότητα μίας αρχικής σειράς δύο δόσεων σε βρέφη έχει τεκμηριωθεί σε τέσσερις μελέτες. Το ποσοστό των βρεφών που πέτυχαν συγκεντρώσεις IgG αντισωμάτων έναντι του πνευμονιοκοκκικού αντικαψιδικού πολυσακχαρίτη  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ένα μήνα μετά τη δεύτερη δόση κυμάνθηκε από 79,6 % έως 98,5 % για τους 11 από τους 13 ορότυπους του εμβολίου. Μικρότερα ποσοστά βρεφών πέτυχαν αυτό το όριο συγκέντρωσης αντισωμάτων για τον ορότυπο 6B (27,9 % έως 57,3 %) και 23F (55,8 % έως 68,1 %) για όλες τις μελέτες χρησιμοποιώντας ένα σχήμα 2, 4 μηνών, συγκρινόμενο με 58,4 % του ορότυπου 6B και 68,6 % για τον 23F για μία μελέτη που χρησιμοποίησε ένα σχήμα 3, 5 μηνών. Μετά την αναμνηστική δόση, όλοι οι ορότυποι του εμβολίου συμπεριλαμβανομένου του 6B και 23F είχαν ανοσολογικές αποκρίσεις ενδεικτικές επαρκούς ανοσολογικής απάντησης σε αρχική σειρά εμβολιασμού με δύο δόσεις. Σε μία μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου, οι αποκρίσεις λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) ήταν συγκρίσιμες για όλους τους ορότυπους συμπεριλαμβανομένων των 6B και 23F στα σκέλη Prevenar και Prevenar 13, μετά τη σειρά εμβολιασμού στην ηλικία των δύο και τεσσάρων μηνών και μετά από την αναμνηστική δόση στην ηλικία των 12 μηνών. Για τα άτομα που έλαβαν Prevenar 13, το ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν με ένα τίτλο λειτουργικών αντισωμάτων (OPA)  $\geq 1:8$  ήταν τουλάχιστον 87 % μετά από την αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη και τουλάχιστον 93 % μετά από την αναμνηστική δόση. Οι γεωμετρικοί μέσοι των τίτλων των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) για τους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν χαμηλότεροι από τους τίτλους για κάθε έναν από τους υπόλοιπους πρόσθετους

ορότυπους· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη.

#### Αποκρίσεις στις αναμνηστικές δόσεις μετά από μία αρχική σειρά ανοσοποίησης δύο και τριών δόσεων σε βρέφη

Μετά την αναμνηστική δόση, οι συγκεντρώσεις των αντισωμάτων αυξήθηκαν συγκριτικά με το επίπεδο πριν την αναμνηστική δόση για όλους τους 13 ορότυπους. Οι συγκεντρώσεις αντισωμάτων μετά την αναμνηστική δόση ήταν υψηλότερες για 12 ορότυπους σε σχέση με εκείνες που επετεύχθησαν μετά από την αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη. Αυτές οι παρατηρήσεις είναι σε συμφωνία με επαρκή ανοσοαπάντηση (priming) (η πρόκληση της ανοσολογικής μνήμης). Η ανοσολογική απόκριση για τον ορότυπο 3 μετά την αναμνηστική δόση δεν ήταν αυξημένη πάνω από τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν μετά την αρχική σειρά εμβολιασμού σε βρέφη· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την πρόκληση ανοσολογικής μνήμης για τον ορότυπο 3 είναι άγνωστη.

Οι αποκρίσεις των αντισωμάτων στις αναμνηστικές δόσεις μετά την σειρά ανοσοποίησης δύο ή τριών δόσεων σε βρέφη ήταν συγκρίσιμες και για τους 13 ορότυπους του εμβολίου.

Για παιδιά ηλικίας από 7 μηνών έως 5 ετών, κατάλληλα με την ηλικία σχήματα εμβολιασμού με καθυστέρηση (όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2) έχουν σαν αποτέλεσμα επίπεδα αποκρίσεων των IgG αντισωμάτων έναντι του πολυσακχαρίτη της κάψας για κάθε έναν από τους 13 ορότυπους τα οποία είναι τουλάχιστον συγκρίσιμα με εκείνα μίας αρχικής σειράς εμβολιασμού τριών δόσεων σε βρέφη.

Η διατήρηση των αντισωμάτων και η ανοσολογική μνήμη αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη σε υγιή παιδιά τα οποία έλαβαν μία μόνο δόση Prevenar 13 τουλάχιστον 2 χρόνια μετά από προηγούμενη ανοσοποίηση είτε με 4 δόσεις Prevenar μία σειρά ανοσοποίησης 3 δόσεων Prevenar σε βρέφη ακολουθούμενη από Prevenar 13 στην ηλικία των 12 μηνών, είτε με 4 δόσεις Prevenar 13.

Η μία μόνο δόση του Prevenar 13, σε παιδιά ηλικίας περίπου 3,4 ετών, ανεξαρτήτως προηγούμενου ιστορικού εμβολιασμού με Prevenar ή Prevenar 13, προκάλεσε μία ισχυρή απόκριση αντισωμάτων τόσο για τους 7 κοινούς ορότυπους όσο και για τους 6 πρόσθετους ορότυπους του Prevenar 13.

Από την κυκλοφορία του 7-δύναμου Prevenar το 2000, τα στοιχεία επιδημιολογικής επιτήρησης της πνευμονιοκοκκικής νόσου δεν έχουν δείξει ότι η ανοσία που προκλήθηκε από το Prevenar στη βρεφική ηλικία έχει εξασθενήσει με το χρόνο.

#### Πρόωρα Βρέφη

Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα του Prevenar 13, το οποίο χορηγήθηκε στους 2, 3, 4 και 12 μήνες, αξιολογήθηκαν σε περίπου 100 πρόωρα βρέφη (μέση Εκτιμώμενη Ηλικία Κύησης [EGA], 31 εβδομάδες, με εύρος από 26 έως 36 εβδομάδες) σε σύγκριση με περίπου 100 τελειόμηνα βρέφη (μέση EGA, 39 εβδομάδες, με εύρος από 37 έως 42 εβδομάδες).

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στα πρόωρα και στα τελειόμηνα βρέφη συγκρίθηκαν με χρήση του ποσοστού των ασθενών που επιτυγχάνουν συγκέντρωση πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού IgG αντισώματος πρόσδεσης  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  1 μήνα μετά τη σειρά ανοσοποίησης για βρέφη, της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις ανοσογονικότητας του Prevenar 13 και του Prevenar με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ.

Πάνω από 85% των βρεφών πέτυχαν συγκέντρωση πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού IgG αντισώματος πρόσδεσης  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  1 μήνα μετά τη σειρά ανοσοποίησης για βρέφη, με εξαίρεση τους ορότυπους 5 (71,7%), 6A (82,7%) και 6B (72,7%) στην ομάδα των πρόωρων βρεφών. Για αυτούς τους 3 ορότυπους, η αναλογία των βρεφών που ανταποκρίθηκαν στην ομάδα των πρόωρων βρεφών ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ό,τι στα τελειόμηνα βρέφη. Περίπου ένα μήνα μετά τη δόση στα νήπια, η αναλογία των βρεφών κάθε ομάδας που πέτυχε τον ίδιο ουδό συγκέντρωσης

αντισωμάτων ήταν >97%, με εξαίρεση τον ορότυπο 3 (71% στα πρόωρα και 79% στα τελειόμηνα βρέφη). Δεν είναι γνωστό αν προκαλείται ανοσολογική μνήμη για όλους τους ορότυπους στα τελειόμηνα βρέφη. Σε γενικές γραμμές οι ειδικές για κάθε ορότυπο γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις IgG GMC ήταν χαμηλότερες στα πρόωρα από ό,τι στα τελειόμηνα βρέφη.

Μετά από τη σειρά ανοσοποίησης των βρεφών, οι OPA GMTs ήταν παρόμοιοι στα πρόωρα βρέφη σε σύγκριση με τα τελειόμηνα βρέφη εκτός από τον ορότυπο 5, που ήταν κατώτερος στα τελειόμηνα βρέφη. Οι OPA GMTs μετά από τη βρεφική δόση αναλογικά με αυτούς μετά από τη σειρά ανοσοποίησης των βρεφών ήταν παρόμοιοι ή κατώτεροι για 4 ορότυπους (4, 14, 18C, και 19F) και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι για 6 από τους 13 ορότυπους (1, 3, 5, 7F, 9V, και 19A) στα πρόωρα βρέφη σε σύγκριση με 10 από τους 13 ορότυπους (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, και 23F) στα τελειόμηνα βρέφη.

#### Παιδιά (12-59 μηνών) πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο)

Μετά τη χορήγησης μίας μόνο δόσης Prevenar 13 σε παιδιά (12-59 μηνών) τα οποία θεωρούνται πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο) (αρχική σειρά εμβολιασμού 2 ή 3 δόσεων μαζί με την αναμνηστική δόση), το ποσοστό που πέτυχε επίπεδα IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  και τίτλους λειτουργικών αντισωμάτων OPA  $\geq 1:8$  ήταν τουλάχιστον 90%. Ωστόσο, 3 (ορότυποι 1, 5 και 6A) από τους 6 πρόσθετους ορότυπους κατέδειξαν χαμηλότερα επίπεδα γεωμετρικής μέσης συγκέντρωσης IgG GMC και μέσου γεωμετρικού τίτλου OPA GMT όταν συγκρίθηκαν με παιδιά τα οποία είχαν λάβει μία τουλάχιστον προηγούμενη δόση εμβολίου Prevenar 13. Η κλινική συσχέτιση των χαμηλότερων GMCs και GMTs είναι επί του παρόντος άγνωστη.

#### Μη Εμβολιασμένα Παιδιά (12-23 μηνών)

Μελέτες σε μη εμβολιασμένα παιδιά (12-23 μηνών) με Prevenar (7-δύναμο) κατέδειξαν ότι χρειαζόνταν 2 δόσεις προκειμένου να επιτευχθούν συγκεντρώσεις IgG ορού για τους ορότυπους 6B και 23F παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που προκλήθηκαν από μία σειρά ανοσοποίησης 3 δόσεων σε βρέφη.

#### Παιδιά και Έφηβοι ηλικίας 5 έως 17 ετών

Σε μία ανοικτή μελέτη σε 592 υγιή παιδιά και εφήβους συμπεριλαμβανομένων εκείνων με άσθμα (17,4%) με πιθανή προδιάθεση πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης, το Prevenar 13 προκάλεσε ανοσολογικές αποκρίσεις και στους 13 ορότυπους. Μία μόνο δόση του Prevenar 13 δόθηκε σε παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών τα οποία προηγουμένως είχαν εμβολιαστεί με μία τουλάχιστον δόση του Prevenar και σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών τα οποία δεν είχαν λάβει ποτέ πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.

Η ανοσολογική απόκριση στο Prevenar 13 και στις δύο ομάδες των παιδιών ηλικίας 5 έως 10 ετών και παιδιών και εφήβων ηλικίας 10 έως 17 ετών, δεν ήταν κατώτερη από ότι στο Prevenar για τους 7 κοινούς ορότυπους και στο Prevenar 13 για τους 6 πρόσθετους ορότυπους σε σύγκριση με την ανοσολογική απόκριση μετά την τέταρτη δόση σε βρέφη που εμβολιάστηκαν στην ηλικία των 2, 4, 6 και 12-15 μηνών όπως μετρήθηκε μέσω IgG ορού.

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών οι OPA GMTs 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό ήταν μη κατώτεροι των OPA GMTs στην ηλικιακή ομάδα των 5 έως 10 ετών για τους 12 από τους 13 ορότυπους (εκτός από τον ορότυπο 3).

#### Ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από υποδόρια χορήγηση

Η υποδόρια χορήγηση του Prevenar 13 αξιολογήθηκε σε μία μη παρεμβατική μελέτη σε 185 υγιή βρέφη και παιδιά από την Ιαπωνία στα οποία χορηγήθηκαν 4 δόσεις στην ηλικία των 2, 4, 6 και 12-15 μηνών. Η μελέτη έδειξε ότι η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα ήταν γενικά συγκρίσιμες με παρατηρήσεις που έγιναν σε μελέτες ενδομυϊκής χορήγησης.



## Αποτελεσματικότητα του Prevenar 13

### Διεισδυτική Πνευμονιοκοκκική Νόσος

Δημοσιευμένα δεδομένα από τον οργανισμό «Public Health England» κατέδειξαν ότι τέσσερα χρόνια μετά την εισαγωγή του Prevenar ως αρχική σειρά ανοσοποίησης δύο δόσεων σε βρέφη με αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος ζωής και με πρόσληψη του εμβολίου σε ποσοστό 94%, υπήρξε μείωση κατά 98% (95% CI 95, 99) της νόσου που προκαλείται από τους 7 ορότυπους του εμβολίου στην Αγγλία και την Ουαλία. Ακολούθως, τέσσερα χρόνια μετά την αλλαγή σε Prevenar 13, η επιπλέον μείωση στην επίπτωση της ΔΠΝ που οφείλεται στους 7 ορότυπους στο Prevenar κυμάνθηκε από 76% στα παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών έως 91% στα παιδιά ηλικίας 5-14 ετών. Οι ειδικές ανά ορότυπο μειώσεις για κάθε έναν από τους 5 πρόσθετους ορότυπους στο Prevenar 13 (δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό ΔΠΝ από ορότυπο 5) ανά ηλικιακή ομάδα εμφανίζονται στον Πίνακα 2 και κυμάνθηκαν από 68% (ορότυπος 3) έως 100% (ορότυπος 6A) για τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Σημαντικές μειώσεις στην επίπτωση παρατηρήθηκαν, επίσης, σε ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας που δεν είχαν εμβολιαστεί με Prevenar 13 (έμμεση επίδραση).

<b>Πίνακας 2: Ειδικός προς τον ορότυπο αριθμός περιστατικών και μειώσεις στην επίπτωση της ΔΠΝ το 2013/14 συγκριτικά με το 2008/09-2009/10 (2008/10) ανά ηλικία στην Αγγλία και την Ουαλία</b>									
	<b>Ηλικία &lt;5 ετών</b>			<b>Ηλικία 5 έως 64 ετών</b>			<b>Ηλικία ≥65 ετών</b>		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)
<b>Πρόσθετοι ορότυποι που καλύπτονται από το 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%)**

- § Διορθωμένο για το ποσοστό των δειγμάτων με προσδιορισμό του ορότυπου, την ελλιπή ηλικία, τον παρονομαστή συγκριτικά με το 2009/10 και για την τάση της συνολικής διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου έως το 2009/10 (μετά από το οποίο δεν εφαρμόστηκε διόρθωση για την τάση).
- \* 95% CI διευρυμένα από διάστημα Poisson βάσει υπερ-διασποράς 2,1 που παρατηρήθηκε από τη μοντελοποίηση όλων των δεδομένων για τη ΔΠΝ πριν από το Prevenar στο διάστημα 2000-06.
- \*\*  $p < 0,005$  για την κάλυψη του 6A όπου  $p = 0,002$

### *Μέση ωτίτιδα (ΜΩ)*

Σε μία δημοσιευμένη μελέτη που διεξήχθη στο Ισραήλ, όπου χρησιμοποιήθηκε αρχική σειρά ανοσοποίησης 2 δόσεων συν αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος της ζωής, η επίδραση του Prevenar 13 στη ΜΩ τεκμηριώθηκε σε ένα ενεργητικό σύστημα επιτήρησης πληθυσμού με καλλιέργεια του υγρού του μέσου ωτός με τυμπανοκέντηση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με ΜΩ στο Ισραήλ.

Μετά από την εισαγωγή του Prevenar και, στη συνέχεια, του Prevenar 13, υπήρξε μείωση στην επίπτωση της ΜΩ από 2,1 σε 0,1 περιστατικά ανά 1.000 παιδιά (95%) για τους ορότυπους του Prevenar συν τον ορότυπο 6A και μείωση στην επίπτωση για τους πρόσθετους ορότυπους 1, 3, 5, 7F και 19A από 0,9 σε 0,1 περιστατικά ανά 1.000 παιδιά (89%) για το Prevenar 13. Η ετήσια συνολική πνευμονιοκοκκική επίπτωση της ΜΩ μειώθηκε από 9,6 σε 2,1 περιστατικά ανά 1.000 παιδιά (78%) ανάμεσα στον Ιούλιο του 2004 (πριν την εισαγωγή του Prevenar) και τον Ιούνιο του 2013 (μετά την εισαγωγή του Prevenar 13).

### *Πνευμονία*

Σε μία πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης στη Γαλλία, η οποία συνέκρινε τις περιόδους πριν και μετά την αλλαγή από Prevenar σε Prevenar 13, υπήρξε 16% (από 2.060 σε 1.725 περιστατικά) μείωση σε όλα τα περιστατικά πνευμονίας της κοινότητας (CAP) στα τμήματα αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών στα παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως 15 ετών. Οι μειώσεις ήταν 53% (από 167 σε 79 περιστατικά) ( $p < 0,001$ ) για τα περιστατικά CAP με πλευριτική συλλογή και 63% (από 64 σε 24 περιστατικά) ( $p < 0,001$ ) για τα μικροβιολογικά επιβεβαιωμένα περιστατικά πνευμονιοκοκκικής CAP. Στο δεύτερο έτος μετά την εισαγωγή του Prevenar 13, ο συνολικός αριθμός των περιστατικών CAP που οφείλονταν στους 6 πρόσθετους ορότυπους του εμβολίου Prevenar 13 μειώθηκε από 27 σε 7 δείγματα (74%).

Η μείωση στα περιστατικά πνευμονίας κάθε αιτιολογίας, ήταν περισσότερο έντονη στις νεότερες εμβολιασμένες ηλικιακές ομάδες με μείωση της τάξεως του 31,8% (από 757 σε 516 περιστατικά) και 16,6% (από 833 σε 695 περιστατικά) σε ομάδες ηλικίας  $< 2$  ετών και 2 έως 5 ετών, αντίστοιχα. Η επίπτωση, σε μεγαλύτερα, ως επί το πλείστον μη εμβολιασμένα παιδιά ( $> 5$  ετών), δε μεταβλήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε ένα εν ενεργεία σύστημα επιτήρησης (2004 έως 2013) για την τεκμηρίωση της επίδρασης του Prevenar και κατ' επέκταση του Prevenar 13 στην CAP σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών στο Νότιο Ισραήλ, που χρησιμοποίησαν αρχική σειρά ανοσοποίησης 2 δόσεων με αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος της ζωής, υπήρξε μείωση κατά 68% (95% CI 73, 61) στις εξωνοσοκομειακές επισκέψεις και 32% (95% CI 39, 22) στις νοσηλείες για κυψελιδική CAP, μετά την εισαγωγή του Prevenar 13 συγκριτικά με την περίοδο πριν από την εισαγωγή του Prevenar.

### Επίδραση στη ρινοφαρυγγική φορεία

Σε μία μελέτη παρακολούθησης στη Γαλλία σε παιδιά που παρουσίαζαν οξεία μέση ωτίτιδα, αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στη ρινοφαρυγγική φορεία των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων μετά την κυκλοφορία του Prevenar (7-δύναμο) και επακόλουθα του Prevenar 13. Το Prevenar 13 μείωσε σημαντικά τη ρινοφαρυγγική φορεία των 6 πρόσθετων οροτύπων (και του ορότυπου 6C) σε συνδυασμό και των μεμονωμένων οροτύπων 6C, 7F, 19A σε σύγκριση με το Prevenar. Μία μείωση στη φορεία παρατηρήθηκε επίσης για τον ορότυπο 3 (2,5% έναντι 1,1%,  $p = 0,1$ ). Δεν παρατηρήθηκε καμία φορεία των οροτύπων 1 και 5.

Η επίδραση του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού στη ρινοφαρυγγική φορεία μελετήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη στην οποία βρέφη στο Ισραήλ έλαβαν είτε Prevenar 13 ή Prevenar (7-δύναμο) στον 2<sup>ο</sup>, 4<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα της ηλικίας τους. Το Prevenar 13 μείωσε σημαντικά την απόκτηση νέας εντοπισμένης ρινοφαρυγγικής φορείας των 6 πρόσθετων οροτύπων (και του ορότυπου 6C) σε συνδυασμό και των μεμονωμένων οροτύπων 1, 6A, 6C, 7F, 19A σε σύγκριση με το Prevenar. Δεν παρατηρήθηκε καμία μείωση στον ορότυπο 3 και για τον ορότυπο 5 ο αποικισμός ήταν πολύ σπάνιος για την αξιολόγηση της επίπτωσης. Για τους 6 από τους απομείναντες 7 κοινούς ορότυπους παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά απόκτησης ρινοφαρυγγικής φορείας και στις δύο ομάδες εμβολίων· για τον ορότυπο 19F παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση.

Στη μελέτη αυτή τεκμηριώθηκαν μειώσεις των οροτύπων 19A, 19F και 6A του πνευμονιοκόκκου μη ευαίσθητων σε έναν αριθμό αντιβιοτικών. Οι μειώσεις κυμαίνονταν μεταξύ 34% και 62% ανάλογα με τον ορότυπο και το αντιβιοτικό.

#### Προστατευτική δραστηριότητα του Prevenar (7-δύναμου εμβολίου) σε βρέφη και παιδιά

Η δραστηριότητα του 7-δύναμου Prevenar αξιολογήθηκε σε δύο μεγάλες μελέτες - τη μελέτη στη Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) και τη μελέτη στη Φινλανδία έναντι της Μέσης Ωτίτιδας (FinOM). Και οι δύο μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο μελέτες στις οποίες τα βρέφη τυχαιοποιήθηκαν ώστε να τους χορηγηθεί είτε Prevenar ή εμβόλιο ελέγχου (NCKP, συζευγμένο εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου ομάδας C CRM; FinOM, εμβόλιο ηπατίτιδας B) σε μία σειρά ανοσοποίησης τεσσάρων δόσεων στην ηλικία των 2, 4, 6 και 12-15 μηνών. Τα αποτελέσματα δραστηριότητας από αυτές τις μελέτες (για διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο, πνευμονία, και οξεία μέση ωτίτιδα) παρουσιάζονται παρακάτω (Πίνακας 3).

<b>Πίνακας 3: Περίληψη της δραστηριότητας του 7-δύναμου Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Δοκιμασία</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) Διεισδυτική Πνευμονιοκοκκική Νόσο (ΔΠΝ) <sup>3</sup> που οφείλεται στους ορότυπους του εμβολίου	30.258	97%	85, 100
Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) Κλινική πνευμονία με παθολογικές ακτινογραφίες θώρακος	23.746	35%	4, 56
Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) Οξεία Μέση Ωτίτιδα (ΟΜΩ) <sup>4</sup>	23.746		
Συνολικά επεισόδια		7%	4, 10
Υποτροπιάζουσα ΟΜΩ (που ορίζεται ως 3 επεισόδια σε 6 μήνες ή ως 4 επεισόδια σε 1 έτος).		9%	3, 15
Υποτροπιάζουσα ΟΜΩ (που ορίζεται ως 5 επεισόδια σε 6 μήνες ή ως 6 επεισόδια σε 1 έτος).		23%	7, 36
Τοποθέτηση σωληνίσκου τυμπανοστομίας		20%	2, 35
Μελέτη στη Φινλανδία έναντι της μέσης ωτίτιδας (FinOM): ΟΜΩ	1.662		
Συνολικά επεισόδια		6%	-4, 16
Όλων των περιστατικών ΟΜΩ		34%	21, 45
ΟΜΩ που οφείλεται στους ορότυπους του εμβολίου		57%	44, 67
<sup>1</sup> Ανά πρωτόκολλο			
<sup>2</sup> Δραστηριότητα εμβολίου			
<sup>3</sup> Οκτώβριος 1995 έως 20 Απριλίου 1999			
<sup>4</sup> Οκτώβριος 1995 έως 30 Απριλίου 1998			

#### Αποτελεσματικότητα του Prevenar (7-δύναμου)

Η αποτελεσματικότητα (άμεσο και έμμεσο αποτέλεσμα) του 7-δύναμου Prevenar έναντι της πνευμονοκοκκικής νόσου έχει αξιολογηθεί και στα δύο προγράμματα τακτικού εμβολιασμού τα οποία εφαρμόζουν σειρές ανοσοποίησης είτε τριών είτε δύο δόσεων σε βρέφη, συμπεριλαμβανομένων των αναμνηστικών δόσεων (Πίνακας 4). Μετά την ευρεία χρήση του Prevenar, η επίπτωση της ΔΠΝ έχει μειωθεί σταθερά και σημαντικά.

<b>Πίνακας 4: Περίληψη της αποτελεσματικότητας του 7-δύναμου Prevenar έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου</b>			
<b>Χώρα (έτος κυκλοφορίας)</b>	<b>Συνιστώμενο σχήμα</b>	<b>Μείωση της νόσου, %</b>	<b>95% CI</b>
Ηνωμένο Βασίλειο (Αγγλία & Ουαλία) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 μήνες	<u>Ορότυποι του εμβολίου:</u> Δύο δόσεις κάτω από την ηλικία του 1 έτους: 85%	49, 95%
ΗΠΑ (2000)  Παιδιά < 5 <sup>2</sup>  Άτομα ≥ 65 <sup>3</sup>	2, 4, 6, + 12-15 μήνες	Ορότυποι του εμβολίου: 98% Όλοι οι ορότυποι: 77%  Ορότυποι του εμβολίου: 76% Όλοι οι ορότυποι: 38%	97, 99% 73, 79%  Δεν εφαρμόζεται Δεν εφαρμόζεται
Καναδάς (Κεμπέκ) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 μήνες	Όλοι οι ορότυποι: 73% <u>Ορότυποι του εμβολίου:</u> βρεφική σειρά εμβολιασμού 2-δόσεων: 99% Ολοκληρωμένο σχήμα: 100%	Δεν εφαρμόζεται  92, 100% 82, 100%

<sup>1</sup>Παιδιά ηλικίας < 2 ετών. Η υπολογιζόμενη αποτελεσματικότητα του εμβολίου από τον Ιούνιο 2008 (Μέθοδος Broome).  
<sup>2</sup>Στοιχεία του 2005.  
<sup>3</sup>Στοιχεία του 2004.  
<sup>4</sup>Παιδιά ηλικίας < 5 ετών. Ιανουάριος 2005 έως Δεκέμβριος 2007. Η συνολική αποτελεσματικότητα για τακτικό εμβολιασμό σχήματος 2+1 δεν είναι διαθέσιμη.

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο διαλογής, οι υπολογισμοί της ειδικής για τον ορότυπο αποτελεσματικότητας για τις 2 δόσεις κάτω της ηλικίας του 1 έτους στο Ηνωμένο Βασίλειο ήταν 66 % (-29, 91 %) και 100 % (25, 100 %) για τους ορότυπους 6B και 23F, αντίστοιχα.

#### *Οξεία Μέση Ωτίτιδα*

Η αποτελεσματικότητα του Prevenar σε ένα σχήμα 3 + 1 δόσεων έχει επίσης παρατηρηθεί έναντι της οξείας μέσης ωτίτιδας και της πνευμονίας από τη στιγμή της εισαγωγής του σε ένα εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού. Σε μία αναδρομική αξιολόγηση μίας μεγάλης βάσης δεδομένων ασφαλιστικού φορέα στις ΗΠΑ, οι επισκέψεις λόγω ΟΜΩ μειώθηκαν κατά 42,7 % (95 % CI, 42,4-43,1 %) και οι συνταγογραφήσεις για ΟΜΩ μειώθηκαν κατά 41,9 %, σε παιδιά μικρότερα από 2 ετών, σε σύγκριση με το διάστημα πριν την έγκριση του εμβολίου (2004 έναντι 1997-99). Σε μία παρόμοια ανάλυση, οι εισαγωγές σε νοσοκομείο και οι μη προγραμματισμένες επισκέψεις λόγω πνευμονίας όλων των αιτιολογιών μειώθηκαν κατά 52,4 % και 41,1 %, αντίστοιχα. Για τα περιστατικά που ειδικά διαγνώστηκαν ως πνευμονιοκοκκική πνευμονία, οι παρατηρούμενες μειώσεις σε εισαγωγές στο νοσοκομείο και σε μη προγραμματισμένες επισκέψεις ήταν 57,6 % και 46,9 % αντίστοιχα, σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών, σε σύγκριση με το διάστημα πριν την έγκριση του εμβολίου (2004 έναντι 1997-99). Καθώς άμεση σχέση αιτίας και αποτελέσματος δεν μπορεί να τεκμηριωθεί από την ανάλυση περιγραφικών μελετών τέτοιου τύπου, αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν ότι το Prevenar παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη μείωση του φορτίου των νόσων του βλεννογόνου (ΟΜΩ και πνευμονία) στον πληθυσμό στόχο.

#### Μελέτη δραστηριότητας σε ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω

Η δραστηριότητα έναντι της οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ και ΔΠΝ αξιολογήθηκε σε μία μεγάλης κλίμακας, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη Ανοσοποίησης Ενηλίκων έναντι της Πνευμονίας της Κοινότητας, Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults - CAPiTA) στην Ολλανδία, όπου 84.496 άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω υποβλήθηκαν σε έναν εμβολιασμό είτε με Prevenar 13 είτε με εικονικό φάρμακο με τυχαίοποίηση 1:1.

Στη μελέτη CAPiTA εγγράφηκαν εθελοντές ηλικίας ≥ 65 ετών, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά υγείας των οποίων ενδέχεται να διαφέρουν από εκείνων που επιθυμούν να εμβολιαστούν.

Ένα πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης με ακτινογραφία θώρακος πνευμονίας για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο, διαγνώστηκε περίπου στο 2% αυτού του πληθυσμού (n=1.814 άτομα), από τον οποίο 329 περιστατικά επιβεβαιώθηκαν ως πνευμονιοκοκκική ΠΚ και 182 περιστατικά ήταν οφειλόμενη στους ορότυπους του εμβολίου, πνευμονιοκοκκική ΠΚ στους κατά το πρωτόκολλο και με τροποποιημένη πρόθεση θεραπείας (mITT) πληθυσμούς.

Δραστηκότητα καταδείχτηκε ως προς το κύριο και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στον πληθυσμό κατά το πρωτόκολλο (Πίνακας 5).

<b>Πίνακας 5: Δραστηκότητα του εμβολίου (VE) για το κύριο και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης CAPiTA (πληθυσμός κατά το πρωτόκολλο)</b>					
<b>Καταληκτικό σημείο δραστηκότητας</b>	<b>Περιστατικά</b>			<b>VE (%) (CI 95,2%)</b>	<b>Τιμή p</b>
	<b>Σύνολο</b>	<b>Ομάδα Prevenar 13</b>	<b>Ομάδα εικονικού φαρμάκου</b>		
<i>Κύριο καταληκτικό σημείο</i>					
<b>Πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης, οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ</b>	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</i>					
<b>Πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης MB/ΜΔ<sup>1</sup> οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ</b>	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
<b>Πρώτο επεισόδιο οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου ΔΠΝ<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> MB/ΜΔ – μη βακτηριαμική/μη διεισδυτική <sup>2</sup> ΔΠΝ – διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος					

Η διάρκεια της προστατευτικής δραστηκότητας έναντι ενός πρώτου επεισοδίου οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ, μη βακτηριαμικής/μη διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής ΠΚ οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου και οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου ΔΠΝ κάλυψε όλο το διάστημα της 4ετούς μελέτης.

Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε με στόχο την κατάδειξη της δραστηκότητας σε υποομάδες και ο αριθμός των ατόμων ηλικίας  $\geq 85$  ετών δεν ήταν επαρκής για την κατάδειξη της δραστηκότητας σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Χρησιμοποιήθηκε μια *post-hoc* ανάλυση για την αξιολόγηση των παρακάτω εκβάσεων για τη δημόσια υγεία έναντι κλινικής ΠΚ (όπως ορίζεται στη μελέτη CAPiTA και βάσει των κλινικών ευρημάτων, ανεξάρτητα από το ακτινολογικό διήθημα ή την αιτιολογική επιβεβαίωση): δραστηκότητα του εμβολίου (VE), μείωση του ποσοστού επίπτωσης (incidence rate reduction, IRR) και αριθμός ανθρώπων που χρειάζεται να εμβολιαστεί (number needed to vaccinate, NNV) (Πίνακας 6).

Η IRR, που αναφέρεται επίσης ως επίπτωση νόσου που μπορεί να προληφθεί με το εμβόλιο, είναι ο αριθμός των περιστατικών της νόσου που μπορούν να προληφθούν με το εμβόλιο ανά 100.000 ανθρωπο-έτη παρατήρησης.

Στον πίνακα 6, ο NNV είναι μια μέτρηση που ποσοτικοποιεί τον αριθμό των ανθρώπων που χρειάζεται να εμβολιαστούν για να προληφθεί ένα περιστατικό κλινικής ΠΚ.

Πίνακας 6: Δραστηκότητα του εμβολίου (VE) έναντι κλινικής ΠΚ*							
	Επεισόδια		Δραστηκότητα του εμβολίου <sup>1</sup> % (95% CI) (Μονόπλευρη τιμή p)	Επίπτωση ανά 100.000 ανθρωπο-έτη παρατήρησης (person-years of observation, PYO)		Μείωση του ποσοστού επίπτωσης <sup>2</sup> (95% CI)	Αριθμός ανθρώπων που χρειάζεται να εμβολιαστεί <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Εικονικό φάρμακο		Prevenar 13	Εικονικό φάρμακο		
Ανάλυση όλων των επεισοδίων	1.375	1.495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Ανάλυση του πρώτου επεισοδίου	1.126	1.214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

\* Ασθενείς με τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω: Βήχα, πυώδη απόχρεμψη, θερμοκρασία > 38 °C ή < 36,1 °C, πνευμονία (ακροαστικά ευρήματα), λευκοκυττάρωση, τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης > 3πλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού, υποξαιμία με μερική πίεση οξυγόνου < 60 mm Hg ενώ αναπνέουν αέρα του δωματίου.  
<sup>1</sup> Για τον υπολογισμό της VE χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο παλινδρόμησης Poisson με τυχαίες επιδράσεις.  
<sup>2</sup> Ανά 100.000 ανθρωπο-έτη παρατήρησης. Το IRR υπολογίζεται ως η επίπτωση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου μείον την επίπτωση στην ομάδα του εμβολίου και ήταν μαθηματικά ισοδύναμο με την VE × την επίπτωση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.  
<sup>3</sup> Με βάση διάρκεια προστασίας 5 ετών. Ο NNV δεν είναι ποσοστό αλλά αντ' αυτού υποδεικνύει τον αριθμό των περιστατικών που αποτράπηκαν για έναν συγκεκριμένο αριθμό ανθρώπων που εμβολιάστηκαν. Ο NNV επίσης ενσωματώνει τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής ή τη διάρκεια της προστασίας και υπολογίζεται ως 1 διά του γινόμενου του IRR επί τη διάρκεια της προστασίας (ή τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής) (=1/(IRR × διάρκεια)).

#### Μελέτες ανοσογονικότητας σε ενήλικες ≥18 ετών και ηλικιωμένους

Στους ενήλικες, δεν έχει οριστεί ένα όριο αντισωμάτων της συγκέντρωσης του ειδικού του κάθε ορότυπου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού IgG αντισώματος πρόσδεσης, που σχετίζεται με την προστασία. Για όλες τις βασικές κλινικές δοκιμές, η ειδική του ορότυπου δοκιμασία OPA (orpsonophagocytosis assay) χρησιμοποιήθηκε ως υποκατάστατο για την αξιολόγηση πιθανής αποτελεσματικότητας έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου και της πνευμονίας. Υπολογίστηκαν οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι OPA (GMTs) που μετρήθηκαν 1 μήνα μετά από κάθε εμβολιασμό. Οι τίτλοι OPA εκφράζονται ως το αντίστροφο της πιο υψηλής αραίωσης του ορού που μειώνει την επιβίωση του πνευμονιοκόκκου κατά τουλάχιστον 50%.

Οι βασικές δοκιμές για το Prevenar 13 σχεδιάστηκαν για να δείξουν ότι οι αποκρίσεις των λειτουργικών αντισωμάτων OPA για τους 13 ορότυπους είναι μη-κατώτερες και για ορισμένους ορότυπους ανώτερες, από τους 12 κοινούς με το εγκεκριμένο 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο ορότυπους [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] ένα μήνα μετά τη χορήγηση του εμβολίου. Η απάντηση στον ορότυπο 6A, ο οποίος είναι μοναδικός στο Prevenar 13, αξιολογήθηκε από την επίδειξη της κατά 4 φορές αύξησης πάνω από τα προ-ανοσοποιημένα επίπεδα στο συγκεκριμένο τίτλο OPA.

Πέντε κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ εκτιμώντας την ανοσογονικότητα του Prevenar 13 σε διαφορετικές ομάδες ηλικιών εύρους από 18-95 ετών. Οι κλινικές μελέτες με το Prevenar 13 παρέχουν επί του παρόντος, δεδομένα ανοσογονικότητας σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, περιλαμβανομένων ενηλίκων ηλικίας 65 ετών και άνω που είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με μία ή περισσότερες δόσεις του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου, 5 χρόνια πριν την συμμετοχή τους στις μελέτες. Κάθε μελέτη περιελάμβανε υγιείς ενήλικες και ενήλικες με ανοσολογική ικανότητα, με σταθερές υποκείμενες καταστάσεις γνωστές στο να προδιαθέτουν τα άτομα σε πνευμονιοκοκκική λοίμωξη (π.χ. χρόνια καρδιαγγειακή νόσος, χρόνια πνευμονική νόσος περιλαμβανομένου άσθματος, διαταραχές των νεφρών και σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια ηπατική νόσος περιλαμβανομένης αλκοολικής ηπατοπάθειας) και ενήλικες με παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ.

Η ανοσογονικότητα και ασφάλεια του Prevenar 13 έχει καταδειχθεί σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω περιλαμβανομένων όσων είχαν εμβολιασθεί με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στο παρελθόν.

*Ενήλικες μη προηγουμένως εμβολιασμένοι με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο*

Σε μία δοκιμή απευθείας σύγκρισης που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών, τα άτομα έλαβαν μία μόνο δόση είτε του Prevenar 13 είτε του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου. Στην ίδια μελέτη μία άλλη ομάδα ενηλίκων ηλικίας 50-59 ετών και μία άλλη ομάδα ενηλίκων ηλικίας 18-49 ετών έλαβαν μία μόνο δόση του Prevenar 13.

Ο πίνακας 7 συγκρίνει τους OPA GMTs, 1 μήνα μετά τη δόση, σε άτομα ηλικίας 60-64 ετών που τους χορηγήθηκε είτε μία μόνο δόση του Prevenar 13 ή του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου, και σε άτομα ηλικίας 50-59 ετών που τους χορηγήθηκε μία μόνο δόση του Prevenar 13.

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

<sup>α</sup> Η μη-κατωτερότητα ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 0,5.

<sup>β</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 1.

<sup>γ</sup> Για τον ορότυπο 6A<sup>†</sup>, ο οποίος είναι μοναδικός στο Prevenar 13, μία στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2- άκρων του 95 % CI δεδομένου ότι η GMR είναι μεγαλύτερη από 2.

Στους ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών, οι OPA GMTs στο Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των OPA GMTs που προκλήθηκαν στο 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τους 12 ορότυπους που είναι κοινοί στα δύο εμβόλια. Για 9 ορότυπους οι τίτλοι OPA έδειξαν να είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι σε αυτούς που έλαβαν Prevenar 13.

Στους ενήλικες ηλικίας 50-59 ετών, οι OPA GMTs και στους 13 ορότυπους του Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των αποκρίσεων του Prevenar 13 σε ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών. Για 9 ορότυπους, οι ανοσολογικές αποκρίσεις σχετίζονταν με την ηλικία, με τους ενήλικες στην ομάδα ηλικιών των 50-59 ετών να δείχνουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες αποκρίσεις από τους ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών.

Σε όλους τους ενήλικες ηλικίας  $\geq 50$  ετών οι οποίοι έλαβαν μία μόνο δόση του Prevenar 13, οι τίτλοι OPA για τον ορότυπο 6A ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι από ότι στους ενήλικες  $\geq 60$  ετών

οι οποίοι έλαβαν μία μόνο δόση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου.

Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13, οι τίτλοι OPA είχαν μειωθεί σε σχέση με ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό, ωστόσο οι τίτλοι OPA για όλους τους ορότυπους παρέμειναν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στην έναρξη.

	Επίπεδα OPA GMT στην έναρξη	Επίπεδα OPA GMT ένα χρόνο μετά το Prevenar 13
Ενήλικες ηλικίας 50-59 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο	5 έως 45	20 έως 1234
Ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο	5 έως 37	19 έως 733

Ο Πίνακας 8 δείχνει τους OPA GMTs 1 μήνα μετά τη χορήγηση μίας μόνο δόσης Prevenar 13 σε άτομα ηλικίας 18-49 ετών σε σύγκριση με άτομα ηλικίας 60-64 ετών.

<b>Πίνακας 8: OPA GMTs σε ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών και 60-64 ετών που τους χορηγήθηκε Prevenar 13<sup>α,β</sup></b>				
	<b>18-49 ετών N=836-866</b>	<b>60-64 ετών N=359-404</b>	<b>18-49 ετών σε σχέση με 60-64 ετών</b>	
<b>Ορότυπος</b>	<b>GMT<sup>β</sup></b>	<b>GMT<sup>β</sup></b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI<sup>γ</sup>)</b>
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>α</sup> Η μη κατωτερότητα ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 0,5.

<sup>β</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 1.

<sup>γ</sup> Ως διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs) για την αναλογία νοούνται οι αντίστροφοι μετασχηματισμοί ενός διαστήματος εμπιστοσύνης βάσει της κατανομής t (κατανομή «Student») για τη μέση διαφορά των λογαρίθμων των μεγεθών.

Στους ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών, οι OPA GMTs και στους 13 ορότυπους του Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των αποκρίσεων του Prevenar 13 σε ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών.

Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13, οι τίτλοι OPA είχαν μειωθεί σε σύγκριση με ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό, ωστόσο οι τίτλοι OPA για όλους τους ορότυπους παρέμειναν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στην έναρξη.



	Επίπεδα OPA GMT στην έναρξη	Επίπεδα OPA GMT ένα χρόνο μετά το Prevenar 13
Ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο	5 έως 186	23 έως 2948

Ενήλικες προηγουμένως εμβολιασμένοι με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο  
Οι ανοσολογικές αποκρίσεις του Prevenar 13 και του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου συγκρίθηκαν σε μία δοκιμή απευθείας σύγκρισης σε ενήλικες ηλικίας  $\geq 70$  ετών, οι οποίοι είχαν λάβει μία μόνο δόση του πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου τουλάχιστον 5 έτη πριν τη μελέτη εμβολιασμού.

Ο πίνακας 9 συγκρίνει τους OPA GMTs, 1 μήνα μετά τη χορήγηση πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε ενήλικες ηλικίας  $\geq 70$  ετών οι οποίοι έλαβαν μία μόνο δόση είτε του Prevenar 13 ή του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου.

<b>Πίνακας 9 - OPA GMTs, σε ενήλικες ηλικίας <math>\geq 70</math> ετών οι οποίοι έλαβαν πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο είτε Prevenar 13 ή 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPSV23)<sup>α,β,γ</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>OPA GMT Prevenar σε Σχέση με PPSV23</b>	
<b>Ορότυπος</b>	<b>OPA GMT</b>	<b>OPA GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI)</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>α</sup> Η μη-κατωτερότητα ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2 άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 0,5.  
<sup>β</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η αναλογία GMR ήταν μεγαλύτερη από 1.  
<sup>γ</sup> Για τον ορότυπο 6A<sup>†</sup>, ο οποίος είναι μοναδικός στο Prevenar 13, μία στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI για GMR μεγαλύτερη από 2.

Στους ενήλικες που εμβολιάστηκαν με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο τουλάχιστον 5 έτη πριν από την κλινική μελέτη, οι OPA GMTs στο Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των αποκρίσεων στο 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τους 12 κοινούς ορότυπους. Επιπρόσθετα, στη συγκεκριμένη μελέτη είχαν καταδειχθεί στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι OPA GMTs για τους 10 από τους 12 κοινούς ορότυπους. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις για τον ορότυπο 6A ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13 από ότι μετά το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο.

Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13 σε ενήλικες ηλικίας 70 ετών και άνω οι οποίοι εμβολιάστηκαν με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, τουλάχιστον 5 έτη πριν την εισαγωγή στην μελέτη, οι τίτλοι OPA είχαν μειωθεί σε σύγκριση με ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό, ωστόσο οι τίτλοι OPA για όλους τους ορότυπους παρέμειναν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στην έναρξη.

	Επίπεδα OPA GMT στην έναρξη	Επίπεδα OPA GMT ένα χρόνο μετά το Prevenar 13
Ενήλικες ηλικίας $\geq 70$ ετών εμβολιασμένοι με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο τουλάχιστον 5 χρόνια πριν	9 έως 122	18 έως 381

### Ανοσολογικές αποκρίσεις στους Ειδικούς Πληθυσμούς

Άτομα που πάσχουν από τις παθήσεις που περιγράφονται παρακάτω διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονιοκοκκικής νόσου. Η κλινική συσχέτιση των επιπέδων αντισωμάτων που επιτυγχάνονται από το Prevenar 13 σε αυτούς τους ειδικούς πληθυσμούς δεν είναι γνωστή.

#### *Δρεπανοκυτταρική νόσος*

Μία μελέτη ενός σκέλους, ανοικτής θεραπείας στη Γαλλία, την Ιταλία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τις Η.Π.Α., το Λίβανο, την Αίγυπτο και τη Σαουδική Αραβία, κατά την οποία χορηγήθηκαν 2 δόσεις του Prevenar 13 σε διάστημα 6 μηνών ή μία από την άλλη, διεξήχθη σε 158 παιδιά και εφήβους  $\geq 6$  έως  $<18$  ετών με δρεπανοκυτταρική νόσο, τα οποία είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με μία ή περισσότερες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη. Μετά τον πρώτο εμβολιασμό, το Prevenar 13 πέτυχε επίπεδα αντισωμάτων, μετρημένα τόσο κατά IgG GMC όσο και κατά OPA GMT, τα οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από τον εμβολιασμό. Μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που προέκυψαν μετά την πρώτη δόση. Ένα χρόνο μετά τη δεύτερη δόση, τα επίπεδα αντισωμάτων που μετρώνται τόσο με IgG GMC όσο και με OPA GMT ήταν υψηλότερα από τα επίπεδα πριν από την πρώτη δόση του Prevenar 13, με εξαίρεση τα IgG GMC για τους ορότυπους 3 και 5, που ήταν αριθμητικά παρόμοια.

*Πρόσθετα δεδομένα ανοσογονικότητας του Prevenar (7-δύναμο):* παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο Η ανοσογονικότητα του Prevenar μελετήθηκε σε μία ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη σε 49 βρέφη με δρεπανοκυτταρική νόσο. Τα παιδιά εμβολιάστηκαν με Prevenar (3 δόσεις με ένα μήνα διαφορά μεταξύ τους, από την ηλικία των 2 μηνών) και σε 46 από αυτά τα παιδιά χορηγήθηκε επίσης ένα 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στην ηλικία των 15-18 μηνών. Μετά την αρχική ανοσοποίηση, το 95,6 % των παιδιών είχαν επίπεδα αντισωμάτων τουλάχιστον 0,35  $\mu\text{g/ml}$  και για τους επτά ορότυπους που υπάρχουν στο Prevenar. Μία σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στις συγκεντρώσεις των αντισωμάτων έναντι των επτά ορότυπων μετά τον πολυσακχαριδικό εμβολιασμό, υποδεικνύοντας ότι η ανοσολογική μνήμη λειτούργησε επαρκώς.

#### *Λοίμωξη από HIV*

##### Παιδιά και ενήλικες που δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο

Τα παιδιά και οι ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV, με  $\text{CD4} \geq 200$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  (μέση τιμή 717,0 κύτταρα/ $\mu\text{L}$ ), ιικό φορτίο  $< 50.000$  αντίγραφα/ $\text{mL}$  (μέση τιμή 2090,0 αντίγραφα/ $\text{mL}$ ), χωρίς ενεργό ασθένεια που σχετίζεται με AIDS, και οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, έλαβαν 3 δόσεις του Prevenar 13. Σύμφωνα με τις γενικές συστάσεις, στη συνέχεια χορηγήθηκε μία άπαξ δόση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου. Τα εμβόλια χορηγήθηκαν ανά διαστήματα 1 μήνα. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις εκτιμήθηκαν σε 259-270 αξιολογήσιμους ασθενείς περίπου 1 μήνα μετά από κάθε δόση εμβολίου. Μετά την πρώτη δόση, το Prevenar 13 πέτυχε επίπεδα αντισωμάτων, μετρημένα τόσο κατά IgG GMC όσο και κατά OPA GMT, τα οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από τον εμβολιασμό. Μετά τη χορήγηση της δεύτερης και τρίτης δόσης του Prevenar 13, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν παρόμοιες ή υψηλότερες από εκείνες που προέκυψαν μετά την πρώτη δόση.

##### Ενήλικες που έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο

Ενήλικες με λοίμωξη από HIV  $\geq 18$  ετών με CD4  $\geq 200$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  (μέση τιμή 609,1 κύτταρα/ $\mu\text{L}$ ) και ιικό φορτίο  $< 50.000$  αντίγραφα/ $\text{mL}$  (μέση τιμή 330,6 αντίγραφα/ $\text{mL}$ ), χωρίς ενεργή νόσο σχετιζόμενη με το AIDS και οι οποίοι είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη, έλαβαν 3 δόσεις του Prevenar 13, κατά την εγγραφή, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες μετά την πρώτη δόση του Prevenar 13. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις αξιολογήθηκαν σε 231-255 αξιολογήσιμους ασθενείς περίπου 1 μήνα μετά από κάθε δόση του Prevenar 13.

Μετά την πρώτη δόση, το Prevenar 13 πέτυχε επίπεδα αντισωμάτων, μετρημένα τόσο κατά IgG GMC όσο και κατά OPA GMT, τα οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από τον εμβολιασμό. Μετά τη χορήγηση της δεύτερης και τρίτης δόσης του Prevenar 13, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν συγκρίσιμες ή υψηλότερες από εκείνες που προέκυψαν μετά την πρώτη δόση. Στη μελέτη, 162 ασθενείς είχαν λάβει μία προηγούμενη δόση του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, 143 ασθενείς είχαν λάβει 2 προηγούμενες δόσεις και 26 ασθενείς περισσότερες από 2 προηγούμενες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου. Οι ασθενείς που έλαβαν δύο ή περισσότερες προηγούμενες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου παρουσίασαν παρόμοια ανοσολογική απόκριση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μία μόνο προηγούμενη δόση.

#### *Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων*

Τα παιδιά και οι ενήλικες με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) ηλικίας  $\geq 2$  ετών με πλήρη αιματολογική ύφεση της υποκείμενης νόσου ή με πολύ καλή μερική ύφεση σε περίπτωση λεμφώματος και μυελώματος, έλαβαν τρεις δόσεις του Prevenar 13 με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Η πρώτη δόση χορηγήθηκε 3 έως 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση HSCT. Μία τέταρτη (αναμνηστική) δόση του Prevenar 13 χορηγήθηκε 6 μήνες μετά την τρίτη δόση. Σύμφωνα με τις γενικές συστάσεις, μία άπαξ δόση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου χορηγήθηκε 1 μήνα μετά την τέταρτη δόση του Prevenar 13. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις, όπως μετρήθηκαν μέσω IgG GMC, εκτιμήθηκαν σε 168-211 αξιολογήσιμους ασθενείς περίπου 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό. Το Prevenar 13 πέτυχε αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων μετά από κάθε δόση του Prevenar 13. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις μετά την τέταρτη δόση του Prevenar 13 ήταν σημαντικά αυξημένες για όλους τους ορότυπους σε σύγκριση με το διάστημα μετά την τρίτη δόση. Οι τίτλοι λειτουργικών αντισωμάτων (τίτλοι OPA) δεν μετρήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μονής δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοπικής ανοχής και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Ηλεκτρικό οξύ  
Πολυσορβικό 80  
Υδωρ για ενέσιμα

Για τα ανοσοεπιχειρήματα, βλ. παράγραφο 2.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

Το Prevenar 13 είναι σταθερό σε θερμοκρασίες έως και 25°C για τέσσερις ημέρες. Στο τέλος αυτής της περιόδου το Prevenar 13 θα πρέπει να χρησιμοποιείται ή να απορρίπτεται. Τα δεδομένα αυτά προορίζονται για την καθοδήγηση των επαγγελματιών του τομέα υγειονομικής περίθαλψης σε περίπτωση προσωρινών αποκλίσεων της θερμοκρασίας.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

0,5 ml ενέσιμου εναιωρήματος σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί Τύπου I) με έμβολο (από καουτσούκ χλωροβουτυλίου χωρίς λάτεξ) και προστατευτικό έμβολο/πάμα (από καουτσούκ ισοπρενίου βρωμοβουτυλίου χωρίς λάτεξ).

Συσκευασίες των 1, 10 και 50, με ή χωρίς βελόνα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κατά τη φύλαξη, μπορεί να παρατηρηθεί λευκό ίζημα και διαυγές υπερκείμενο υγρό. Αυτό δεν αποτελεί ένδειξη αλλοίωσης.

Το εμβόλιο πρέπει να ανακινείται καλά για να λαμβάνεται ένα ομοιογενές λευκό εναιώρημα πριν την απομάκρυνση του αέρα από τη σύριγγα και πριν τη χορήγηση να εξετάζεται οπτικά για τυχόν σωματίδια και/ή μεταβολή της φυσικής όψης. Μην το χρησιμοποιείτε εάν το περιεχόμενο διαφέρει από το αναμενόμενο.

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Δεκεμβρίου 2009  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2014

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα σε φιαλίδιο μίας δόσης  
συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο)

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 δόση (0,5 ml) περιέχει:

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

<sup>1</sup>Συζευγμένο με την CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα, προσροφημένο σε φωσφορικό αργίλιο.

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου 32 μg CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα και 0,125 mg αργίλιο.

### Έκδοχα με γνωστή δράση:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα σε φιαλίδιο μίας δόσης.  
Το εμβόλιο είναι ένα ομοιογενές λευκό εναιώρημα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου, της πνευμονίας και της οξείας μέσης ωτίτιδας που προκαλούνται από το *Streptococcus pneumoniae* σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 εβδομάδων έως 17 ετών.

Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου και της πνευμονίας που προκαλούνται από το *Streptococcus pneumoniae*, σε ενήλικες  $\geq 18$  ετών και στους ηλικιωμένους.

Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1 για πληροφορίες σχετικά με την προστασία έναντι συγκεκριμένων πνευμονιοκοκκικών οροτύπων.

Η χρήση του Prevenar 13 πρέπει να καθορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο της διεισδυτικής νόσου και της πνευμονίας στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, υποκείμενες συνοσηρότητες όπως και τη διακύμανση στην επιδημιολογία των οροτύπων στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα σχήματα ανοσοποίησης για το Prevenar 13 πρέπει να βασίζονται σε επίσημες συστάσεις.

### Δοσολογία

#### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Συνιστάται, βρέφη που λαμβάνουν μία πρώτη δόση Prevenar 13 να ολοκληρώνουν τον εμβολιασμό με Prevenar 13.

#### Βρέφη ηλικίας 6 εβδομάδων-6 μηνών

##### *Σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων*

Το συνιστώμενο σχήμα εμβολιασμού αποτελείται από τέσσερις δόσεις, 0,5 ml η κάθε μία. Η αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη αποτελείται από τρεις δόσεις, με την πρώτη δόση να δίνεται συνήθως σε ηλικία 2 μηνών και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί το νωρίτερο στην ηλικία των έξι εβδομάδων. Η τέταρτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών.

##### *Σειρά αρχικής ανοσοποίησης δύο δόσεων*

Εναλλακτικά, όταν το Prevenar 13 χορηγείται ως μέρος ενός τακτικού προγράμματος εμβολιασμού για βρέφη, ενδέχεται να χορηγηθεί ένα σχήμα τριών δόσεων, 0,5 ml η κάθε μία. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των 2 μηνών με τη δεύτερη δόση μετά από 2 μήνες. Η τρίτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Πρόωρα βρέφη (< 37 εβδομάδες κύησης)

Στα πρόωρα βρέφη, η συνιστώμενη σειρά ανοσοποίησης αποτελείται από τέσσερις δόσεις, 0,5 ml η καθεμία. Η αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη αποτελείται από τρεις δόσεις, με την πρώτη δόση να δίνεται σε ηλικία 2 μηνών και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί το νωρίτερο στην ηλικία των έξι εβδομάδων. Η τέταρτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### Μη εμβολιασμένα βρέφη και παιδιά ηλικίας $\geq$ 7 μηνών

##### *Βρέφη ηλικίας 7-11 μηνών*

Δύο δόσεις, 0,5 ml η κάθε μία, με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Μία τρίτη δόση συνιστάται στο δεύτερο έτος της ζωής.

##### *Παιδιά ηλικίας 12-23 μηνών*

Δύο δόσεις, 0,5 ml η κάθε μία, με διάστημα τουλάχιστον 2 μηνών μεταξύ των δόσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

##### *Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2-17 ετών*

Μία μόνο δόση των 0,5 ml.

#### Σχήμα εμβολιασμού με Prevenar 13 σε βρέφη και παιδιά προηγουμένως εμβολιασμένα με Prevenar (7-δύναμο) (ορότυπους 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F και 23F του *Streptococcus pneumoniae*)

Το Prevenar 13 περιέχει τους ίδιους 7 ορότυπους που περιέχονται στο Prevenar, χρησιμοποιώντας την ίδια πρωτεΐνη-φορέα CRM<sub>197</sub>.

Βρέφη και παιδιά τα οποία ξεκίνησαν εμβολιασμό με Prevenar μπορεί να λάβουν Prevenar 13 σε οποιοδήποτε στάδιο στο σχήμα εμβολιασμού.

#### *Νεαρά παιδιά (12-59 μηνών) πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο)*

Νεαρά παιδιά τα οποία θεωρούνται πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο) θα πρέπει να λάβουν μία δόση Prevenar 13 των 0,5 ml, προκειμένου να προκληθούν ανοσολογικές αποκρίσεις στους 6 πρόσθετους ορότυπους. Η δόση αυτή του Prevenar 13 θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την τελική δόση του Prevenar (7-δύναμο) (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Παιδιά και έφηβοι 5-17 ετών*

Παιδιά ηλικίας 5 έως 17 ετών μπορεί να λάβουν μία μόνο δόση του Prevenar 13 εάν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με μία ή περισσότερες δόσεις του Prevenar. Η δόση αυτή του Prevenar 13 θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την τελική δόση του Prevenar (7-δύναμο) (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ενήλικες $\geq$ 18 ετών και ηλικιωμένοι

Μία μόνο δόση.

Η ανάγκη για επανεμβολιασμό με μία επακόλουθη δόση του Prevenar 13 δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ανεξάρτητα από την προηγούμενη κατάσταση εμβολιασμού για τον πνευμονιόκοκκο, εάν η χρήση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου κρίνεται απαραίτητη, το Prevenar 13 θα πρέπει να χορηγείται πρώτο (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### Ειδικό Πληθυσμοί

Άτομα που παρουσιάζουν υποκείμενες καταστάσεις οι οποίες τα προδιαθέτουν για εμφάνιση διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου (όπως δρεπανοκυτταρική νόσο ή λοίμωξη από HIV), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως με μία ή περισσότερες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, μπορούν να λάβουν τουλάχιστον μία δόση του Prevenar 13 (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε άτομα με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (haematopoietic stem cell transplant - HSCT), η συνιστώμενη σειρά ανοσοποίησης αποτελείται από τέσσερις δόσεις Prevenar 13, η καθεμία από 0,5 ml. Η αρχική σειρά ανοσοποίησης αποτελείται από τρεις δόσεις, με την πρώτη δόση να χορηγείται 3 έως 6 μήνες μετά την πραγματοποίηση της HSCT και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Μία τέταρτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται 6 μήνες μετά την τρίτη δόση (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Τρόπος χορήγησης

Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση. Προτιμώμενες περιοχές είναι η προσθιοπλάγια περιοχή του μηρού (έξω πλατύς μηριαίος μυς) στα βρέφη ή ο δελτοειδής μυς στο άνω τμήμα του βραχίονα στα παιδιά και τους ενήλικες.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στη διφθεριτική ανατοξίνη.

Όπως και με τα άλλα εμβόλια, η χορήγηση του Prevenar 13 θα πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα που υποφέρουν από οξεία, σοβαρή εμπύρετη νόσο. Ωστόσο, η παρουσία μίας ελάχιστονος λοίμωξης, όπως ένα κρυολόγημα, δεν θα πρέπει να οδηγεί σε αναβολή του εμβολιασμού.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το Prevenar 13 δεν πρέπει να χορηγείται ενδαγγειακά.



Όπως με όλα τα ενέσιμα εμβόλια, πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη η κατάλληλη ιατρική θεραπεία και επίβλεψη κατά τη σπάνια περίπτωση ενός αναφυλακτικού επεισοδίου μετά από τη χορήγηση του εμβολίου.

Αυτό το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται ως μία ενδομυϊκή ένεση σε άτομα με θρομβοπενία ή άλλη διαταραχή της πήξης του αίματος που μπορεί να συνιστά αντένδειξη για ενδομυϊκή ένεση, αλλά μπορεί να χορηγείται υποδοριώς εάν το δυνητικό όφελος αντισταθμίζει ξεκάθαρα τους κινδύνους (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Prevenar 13 θα προστατεύει μόνο από τους ορότυπους του *Streptococcus pneumoniae* που περιέχονται στο εμβόλιο και δε θα προστατεύει από άλλους μικροοργανισμούς που προκαλούν διεισδυτική νόσο, πνευμονία ή μέση ωτίτιδα. Όπως με κάθε εμβόλιο, το Prevenar 13 ενδέχεται να μην προστατεύει από την πνευμονιοκοκκική νόσο όλα τα άτομα στα οποία χορηγείται. Για τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία στη χώρα σας, συμβουλευθείτε τον αρμόδιο εθνικό οργανισμό.

Άτομα με διαταραχή στην ανοσολογική απόκριση, είτε οφειλόμενη σε χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, γενετική ανωμαλία, λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή άλλες αιτίες, μπορεί να έχουν μειωμένη αντισωματική απάντηση στην ενεργητική ανοσοποίηση.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας για περιορισμένο αριθμό ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας και ανοσογονικότητας για το Prevenar 13 σε άτομα άλλων ειδικών ανοσοκατεσταλμένων ομάδων (π.χ. με κακοήθειες ή νεφρωσικό σύνδρομο) και ο εμβολιασμός θα πρέπει να αξιολογείται ανά ασθενή.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Σε κλινικές μελέτες, το Prevenar 13 προκάλεσε μία ανοσολογική ανταπόκριση σε όλους τους 13 ορότυπους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Η ανοσολογική απόκριση για τον ορότυπο 3 μετά την αναμνηστική δόση δεν ήταν αυξημένη πάνω από τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν μετά την αρχική σειρά εμβολιασμού σε βρέφη· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την πρόκληση ανοσοποιητικής μνήμης έναντι του ορότυπου 3 είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.1).

Τα ποσοστά των συμμετεχόντων που ανταποκρίθηκαν με επαρκή επαγωγή λειτουργικών αντισωμάτων (τίτλοι OPA  $\geq$  1:8) στους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν υψηλά. Ωστόσο, οι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) ήταν χαμηλότεροι έναντι κάθε ενός από τους υπόλοιπους πρόσθετους ορότυπους του εμβολίου· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την προστατευτική δραστηριότητα είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.1).

Περιορισμένα στοιχεία έχουν δείξει ότι το 7-δύναμο Prevenar (σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων) επάγει αποδεκτή ανοσολογική απάντηση σε βρέφη με δρεπανοκυτταρική νόσο με ένα προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ομάδες μη υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιά νεότερα των 2 ετών πρέπει να λάβουν το κατάλληλο για την ηλικία τους σχήμα εμβολιασμού με Prevenar 13 (βλ. παράγραφο 4.2). Η χρήση του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου δεν αντικαθιστά τη χρήση του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε παιδιά ηλικίας  $\geq$  2 ετών με καταστάσεις που τα προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικής νόσου οφειλόμενης σε *Streptococcus pneumoniae* (όπως δρεπανοκυτταρική νόσο, ασπληνία, λοίμωξη με HIV, χρόνια νόσο ή ανοσοκαταστολή). Οποτεδήποτε συστήνεται, παιδιά σε κίνδυνο ηλικίας  $\geq$  24 μηνών που έχουν ανοσοποιηθεί αρχικά με Prevenar 13, θα πρέπει να λαμβάνουν 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο. Το διάστημα μεταξύ του 13-δύναμου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (Prevenar 13) και του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού

πνευμονιοκοκκικού εμβολίου δεν πρέπει να είναι μικρότερο των 8 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδεικνύουν εάν η χορήγηση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου σε παιδιά που δεν είχαν ή είχαν ανοσοποιηθεί με Prevenar 13, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανταπόκριση σε επόμενες δόσεις του Prevenar 13.

Κατά τη χορήγηση της αρχικής σειράς ανοσοποίησης σε ιδιαίτερος πρόωρα βρέφη (διάρκεια κύησης  $\leq 28$  εβδομάδες), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο πιθανός κίνδυνος άπνοιας και η ανάγκη παρακολούθησης της αναπνευστικής λειτουργίας για 48-72 ώρες, και ιδιαίτερα για τα βρέφη με προηγούμενο ιστορικό αναπνευστικής ανωριμότητας. Δεδομένου ότι το όφελος του εμβολιασμού σε αυτή την ομάδα βρεφών είναι υψηλό, ο εμβολιασμός δε θα πρέπει να αναστέλλεται ή να καθυστερεί.

Για ορότυπους του εμβολίου, η προστασία έναντι της μέσης ωτίτιδας αναμένεται να είναι μικρότερη από την προστασία έναντι της διεισδυτικής νόσου. Επειδή η μέση ωτίτιδα προκαλείται από πολλούς μικροοργανισμούς εκτός των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων που περιέχονται στο εμβόλιο, η προστασία από μέση ωτίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας αναμένεται να είναι μικρή (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν το Prevenar 13 χορηγείται ταυτόχρονα με το Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), τα ποσοστά των εμπύρετων αντιδράσεων είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar (7-δύναμο) και του Infanrix hexa (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά αναφοράς σπασμών (με ή χωρίς πυρετό) και υποτονικού υποαντιδραστικού επεισοδίου (HHE) με ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar 13 και του Infanrix hexa (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αντιπυρετική θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για τα παιδιά με διαταραχές με σπασμούς ή με ιστορικό πυρετικών σπασμών και για όλα τα παιδιά που παίρνουν Prevenar 13 ταυτόχρονα με εμβόλια που περιέχουν ολόκληρα κύτταρα κοκκύτη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα εμβόλια, είτε ως μονοδύναμα είτε ως συνδυασμένα εμβόλια: διφθερίτιδας, τετάνου, ακυτταρικό ή ολοκυτταρικό εμβόλιο κοκκύτη, *Haemophilus influenzae* τύπου b, αδρανοποιημένο εμβόλιο έναντι της πολιομυελίτιδας, ηπατίτιδας Β (βλ. παράγραφο 4.4 για καθοδήγηση σχετικά με το Infanrix hexa), μηνιγγιτιδοκοκκικού ορότυπου ομάδας C, ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμοβλογιάς και εμβόλιο ροταϊού.

Το Prevenar 13 μπορεί επίσης να χορηγείται ταυτόχρονα με το πολυσακχαριδικό μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο για τους ορότυπους A, C, W και Y που είναι συζευγμένο με τοξοειδές του τετάνου, σε ηλικία μεταξύ 12-23 μηνών, σε παιδιά που έχουν ανοσοποιηθεί επαρκώς με Prevenar 13 (σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις).

Δεδομένα από μία κλινική μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, για την εκτίμηση της επίπτωσης της προφυλακτικής χρήσης αντιπυρετικών (ιβουπροφαίνης και παρακεταμόλης) στην ανοσολογική απόκριση στο Prevenar 13, υποδεικνύουν ότι η χορήγηση παρακεταμόλης ταυτόχρονα ή εντός της ίδιας ημέρας του εμβολιασμού, ενδέχεται να μειώσει την ανοσολογική απόκριση στο Prevenar 13 μετά τη βρεφική σειρά ανοσοποίησης. Οι αποκρίσεις στην αναμνηστική δόση που χορηγείται στους 12 μήνες δεν επηρεάστηκαν. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη.

##### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με άλλα εμβόλια.

### Ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με άλλα εμβόλια.

### Ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με το εποχικό τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV).

Σε δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες ηλικίας 50-59 ετών και 65 ετών και άνω, έχει καταδειχθεί ότι το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV). Οι αποκρίσεις και στα 3 αντιγόνα του (TIV) ήταν συγκρίσιμες κατά τη χορήγηση TIV μόνο είτε ταυτόχρονα με το Prevenar 13.

Όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το TIV, οι ανοσολογικές αποκρίσεις του Prevenar 13 ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε μακροπρόθεσμη επίδραση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων αντισωμάτων.

Σε μια τρίτη μελέτη σε ενήλικες ηλικίας 50-93 ετών, καταδείχθηκε ότι το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με το εποχικό τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (QIV). Όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το QIV, οι ανοσολογικές αποκρίσεις και στα τέσσερα στελέχη του QIV δεν ήταν κατώτερες σε σύγκριση με τη χορήγηση QIV μόνο.

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στο Prevenar 13 δεν ήταν κατώτερες όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το QIV σε σύγκριση με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο. Όπως ισχύει με την ταυτόχρονη χορήγηση με τριδύναμο εμβόλια, οι ανοσολογικές αποκρίσεις σε κάποιους από τους πνευμονιοκοκκικούς οροτύπους ήταν χαμηλότερες όταν τα δύο εμβόλια χορηγήθηκαν ταυτόχρονα.

Η ταυτόχρονη χρήση με άλλα εμβόλια δεν έχει ερευνηθεί.

Διαφορετικά ενέσιμα εμβόλια πρέπει πάντα να χορηγούνται σε διαφορετικά σημεία εμβολιασμού.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar 13 με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο δεν έχει μελετηθεί. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες το Prevenar 13 χορηγήθηκε 1 χρόνο μετά το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν χαμηλότερες για όλους τους ορότυπους σε σύγκριση με τη χορήγηση του Prevenar 13 σε άτομα που δεν είχαν προηγουμένως ανοσοποιηθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Η κλινική σημασία αυτής της διαφοράς είναι άγνωστη.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του συζευγμένου 13-δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε έγκυες γυναίκες. Συνεπώς η χρήση του Prevenar 13 θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το συζευγμένο 13-δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις σε σχέση με τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Prevenar 13 δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ορισμένες από τις επιδράσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες» ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η ανάλυση των ποσοστών αναφοράς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υποδεικνύει έναν πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών, με ή χωρίς πυρετό, και ΗΗΕ όταν συγκρίθηκαν ομάδες που ανέφεραν χρήση του Prevenar 13 με το Infanrixhexa με εκείνες που ανέφεραν χρήση μόνο του Prevenar 13.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για όλες τις ηλικιακές ομάδες, αναγράφονται σε αυτή την παράγραφο ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σε φθίνουσα σειρά συχνότητας και σοβαρότητας. Η συχνότητα καθορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

##### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Η ασφάλεια του εμβολίου αξιολογήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου 14.267 δόσεις χορηγήθηκαν σε 4.429 υγιή βρέφη από την ηλικία των 6 εβδομάδων στον πρώτο εμβολιασμό και ηλικίας 11-16 μηνών στην αναμνηστική δόση. Σε όλες τις μελέτες σε βρέφη, το Prevenar 13 συγχωρηγήθηκε με καθιερωμένα παιδιατρικά εμβόλια (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίσης αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 354 προηγουμένως μη εμβολιασμένα παιδιά (ηλικίας από 7 μηνών έως 5 χρονών).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών ήταν αντιδράσεις στο σημείο εμβολιασμού, πυρετός, ευερεθιστότητα, μειωμένη όρεξη, και αυξημένος και/ή μειωμένος ύπνος.

Σε μία κλινική μελέτη σε βρέφη που εμβολιάστηκαν τον 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> μήνα της ηλικίας τους, αναφέρθηκε πυρετός  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  σε υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) ταυτόχρονα με Infanrix hexa (28,3% έως 42,3%) σε σχέση με βρέφη που έλαβαν μόνο Infanrix hexa (15,6% έως 23,1%). Μετά από μία αναμνηστική δόση σε ηλικία 12 έως 15 μηνών, αναφέρθηκε πυρετός  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  στο 50,0 % των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) και Infanrix hexa ταυτόχρονα, σε σύγκριση με 33,6% των βρεφών που έλαβαν Infanrix hexa μόνο. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κυρίως μέτριες (μικρότερες ή ίσες με  $39^{\circ}\text{C}$ ) και παροδικές.

Μία αύξηση των αντιδράσεων στο σημείο εμβολιασμού αναφέρθηκε σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 μηνών συγκρινόμενα με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε βρέφη κατά τη διάρκεια της αρχικής σειράς ανοσοποίησης με Prevenar 13.

##### *Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες*

Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ασφαλείας του Prevenar 13 ήταν παρόμοιο με αυτό του Prevenar. Οι ακόλουθες συχνότητες βασίζονται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σπάνιες: Αντίδραση υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Όχι συχνές: Σπασμοί (συμπεριλαμβανομένων των πυρετικών σπασμών)  
Σπάνιες: Υποτονικό-υποαντιδραστικό επεισόδιο

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη  
Συχνές: Έμετος, διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: Εξάνθημα  
Όχι συχνές: Κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: Πυρεξία, ευερεθιστότητα, κάθε ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαισθησία, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου  
Ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο 2,5 cm-7,0 cm (μετά την αναμνηστική δόση και σε μεγαλύτερα παιδιά [ηλικίας 2 έως 5 ετών])  
Συχνές: Πυρεξία > 39°C, δυσκολία στην κίνηση στο σημείο εμβολιασμού (λόγω πόνου), ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο 2,5 cm-7,0 cm (μετά τη βρεφική σειρά ανοσοποίησης)  
Όχι συχνές: Ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο > 7,0 cm, κλάμα

Πρόσθετες πληροφορίες σε ειδικούς πληθυσμούς:

Άπνοια σε ιδιαίτερος πρόωρα βρέφη (διάρκεια κύησης ≤ 28 εβδομάδες) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών

Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 592 παιδιά (294 παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών τα οποία είχαν προηγουμένως ανοσοποιηθεί με μία τουλάχιστον δόση του Prevenar και 298 παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών τα οποία δεν είχαν λάβει πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: Κεφαλαλγίες

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη  
Συχνές: Έμετος, διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: Εξάνθημα, κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: Ευερεθιστότητα, κάθε ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαισθησία, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου, ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού (συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην κίνηση)  
Συχνές: Πυρεξία

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν προηγουμένως παρατηρηθεί σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών μπορεί επίσης να σχετίζονται και με αυτή την ηλικιακή ομάδα αλλά δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη αυτή πιθανόν λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος.

#### Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς

Τα παιδιά και οι έφηβοι με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων παρουσιάζουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση τις κεφαλαλγίες, τον έμετο, τη διάρροια, την πυρεξία, την κόπωση, την αρθραλγία και τη μυαλγία, η εμφάνιση των οποίων ήταν πολύ συχνή.

#### Ενήλικες ≥18 ετών και ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 7 κλινικές μελέτες που συμπεριλάμβαναν 91.593 ενήλικες ηλικίας από 18 έως 101 ετών. Το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε 48.806 ενήλικες: 2.616 (5,4 %) ηλικίας 50 έως 64 ετών και 45.291 (92,8 %) ηλικίας 65 ετών και άνω. Η μία από τις 7 μελέτες συμπεριλάμβανε ομάδα ενηλίκων (n=899) ηλικίας 18 έως 49 ετών που έλαβαν Prevenar 13 και δεν είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Από αυτούς που έλαβαν Prevenar 13, 1.916 ενήλικες είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο τουλάχιστον 3 χρόνια πριν από τη μελέτη εμβολιασμού και 46.890 ήταν ανεμβολίαστοι με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο.

Τάση μικρότερης συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών συνδέθηκε με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας: ενήλικες ηλικίας > 65 ετών (ανεξάρτητα από προηγούμενη κατάσταση εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο) ανέφεραν γενικότερα λιγότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους νεότερους ενήλικες, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά πιο συχνές στους πιο νέους ενήλικες, ηλικίας 18 έως 29 ετών.

Συνολικά, οι κατηγορίες συχνότητας ήταν παρόμοιες για όλες τις ηλικιακές ομάδες, με εξαίρεση τον έμετο, ο οποίος ήταν πολύ συχνός ( $\geq 1/10$ ) στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών και συχνός ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες, ενώ η πυρεξία ήταν πολύ συχνή στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών και συχνή σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Οξύ άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού και έντονος περιορισμός της κίνησης του βραχίονα ήταν πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών και συχνές σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες.

#### Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες

Τοπικές αντιδράσεις και συστηματικά συμβάματα καταγράφηκαν καθημερινά μετά από κάθε εμβολιασμό για 14 ημέρες σε 6 μελέτες και για 7 ημέρες στην εναπομένουσα μελέτη. Οι ακόλουθες συχνότητες βασίζονται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13 σε ενήλικες:

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγίες

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: Διάρροια, έμετος (σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών)

Συχνές: Έμετος (σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω)

Όχι συχνές: Ναυτία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Όχι συχνές: Αντίδραση υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ συχνές: Εξάνθημα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: Ρίγη, κόπωση, ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο στο σημείο εμβολιασμού, άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού (οξύ άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού πολύ συχνό σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών), περιορισμός της κίνησης του βραχίονα (έντονος περιορισμός της κίνησης του βραχίονα πολύ συχνός σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών)

Συχνές: Πυρεξία (πολύ συχνή σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών)

Όχι συχνές: Λεμφαδενοπάθεια εντοπισμένη στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Πολύ συχνές: Αρθραλγία, μυαλγία

Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε ενήλικες που είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.

Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς

Οι ενήλικες με λοίμωξη από HIV έχουν παρόμοιες συχνότητες ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρεξία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές και τη ναυτία που ήταν συχνή.

Οι ενήλικες με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έχουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρεξία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές.

Μεγαλύτερη συχνότητα σε ορισμένες αναμενόμενες συστηματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκε όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV) συγκριτικά με τη χορήγηση TIV μόνο (κεφαλαλγία, ρίγη, εξάνθημα, μειωμένη όρεξη, αρθραλγία και μυαλγία) ή με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο (κεφαλαλγία, κόπωση, ρίγη, μειωμένη όρεξη και αρθραλγία).

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Prevenar 13 που βασίζονται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ακόλουθες θεωρούνται ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις του Prevenar 13. Καθώς οι αντιδράσεις αυτές προήλθαν από αυθόρμητες αναφορές, οι συχνότητες δεν μπορούσαν να καθοριστούν και ως εκ τούτου θεωρούνται ως μη γνωστές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Λεμφαδενοπάθεια (εντοπίζεται στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας, αγγειοοίδημα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύμορφο ερύθημα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Κνίδωση στο σημείο εμβολιασμού, δερματίτιδα στο σημείο εμβολιασμού, κνησμός στο σημείο εμβολιασμού, έξαψη

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία με Prevenar 13 είναι απίθανη λόγω της συσκευασίας του ως φιαλίδιο μίας δόσης. Ωστόσο, σε βρέφη και παιδιά, έχουν υπάρξει περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Prevenar 13 οριζόμενες ως επακόλουθες δόσεις που χορηγήθηκαν συντομότερα από τη σύσταση σε σχέση με την προηγούμενη δόση. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σχετικά με υπερδοσολογία είναι σε συμφωνία με αυτές που έχουν αναφερθεί σε δόσεις που χορηγήθηκαν με τα συνιστώμενα παιδιατρικά σχήματα για το Prevenar 13.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εμβόλια, πνευμονιοκοκκικά εμβόλια, κωδικός ATC: J07AL02

Το Prevenar 13 περιέχει τους 7 πολυσακχαρίτες της κάψας του πνευμονιόκοκκου που βρίσκονται στο Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) συν 6 πρόσθετους πολυσακχαρίτες (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) όλους συζευγμένους με την πρωτεΐνη-φορέα CRM<sub>197</sub>.

#### Φορτίο της νόσου

*Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών*

Βάσει της παρακολούθησης των οροτύπων στην Ευρώπη που πραγματοποιήθηκε πριν την εισαγωγή του Prevenar, το Prevenar 13 υπολογίζεται ότι καλύπτει το 73-100 % (ανάλογα με τη χώρα) των οροτύπων που προκαλούν ΔΠΝ (διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο) σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, οι ορότυποι 1, 3, 5, 6A, 7F, και 19A υπολογίζεται ότι ευθύνονται για το 15,6 % έως 59,7 % της διεισδυτικής νόσου, ανάλογα τη χώρα, τη χρονική περίοδο της μελέτης, και τη χρήση του Prevenar.

Η οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ) είναι μία συχνή νόσος της παιδικής ηλικίας με διάφορες αιτιολογίες. Τα βακτήρια μπορεί να ευθύνονται για το 60-70 % των κλινικών επεισοδίων της ΟΜΩ. Ο *S. pneumoniae* είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες για ΟΜΩ παγκοσμίως.

Το Prevenar 13 υπολογίζεται ότι καλύπτει πάνω από το 90 % των οροτύπων που προκαλούν ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά περιστατικά ΔΠΝ.

*Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών*

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών, η επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής νόσου είναι χαμηλή, ωστόσο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας σε περιπτώσεις με υποκείμενες συνοσηρότητες.

*Ενήλικες ≥ 18 ετών και ηλικιωμένοι*

Η πνευμονία είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση της πνευμονιοκοκκικής νόσου σε ενήλικες.



Η αναφερόμενη επίπτωση της πνευμονίας της κοινότητας (ΠΚ) και της ΔΠΝ στην Ευρώπη διαφέρει ανά χώρα, αυξάνει με την ηλικία μετά τα 50 έτη και είναι υψηλότερη σε άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Ο *S. pneumoniae* είναι η πιο συχνή αιτία ΠΚ και εκτιμάται ότι ευθύνεται περίπου για το 30% του συνόλου των περιστατικών ΠΚ που απαιτούν εισαγωγή ενηλίκων στο νοσοκομείο σε αναπτυγμένες χώρες.

Η βακτηριακή πνευμονία (περίπου το 80% των περιστατικών ΔΠΝ σε ενήλικες), η βακτηριαιμία χωρίς εστία και η μηνιγγίτιδα είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις της ΔΠΝ σε ενήλικες. Βάσει των δεδομένων επιδημιολογικής επιτήρησης μετά την εισαγωγή του Prevenar αλλά πριν από την εισαγωγή του Prevenar 13 σε προγράμματα εμβολιασμών παιδιών, οι πνευμονιοκοκκικοί ορότυποι που περιέχονται στο Prevenar 13 μπορεί να ευθύνονται για τουλάχιστον το 50 – 76% (ανάλογα με τη χώρα) της ΔΠΝ σε ενήλικες.

Ο κίνδυνος ΠΚ και ΔΠΝ σε ενήλικες αυξάνει επίσης με χρόνιες, υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις και συγκεκριμένα, την ανατομική ή λειτουργική ασπληνία, τον σακχαρώδη διαβήτη, το άσθμα, τη χρόνια καρδιαγγειακή, πνευμονική, νεφρική ή ηπατική νόσο και είναι υψηλότερος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, για παράδειγμα, σε ασθενείς με κακοήθεις αιματολογικές νόσους ή λοίμωξη από HIV.

#### Κλινικές Μελέτες Ανοσογονικότητας του Prevenar 13 σε βρέφη, παιδιά και εφήβους

Η προστατευτική δραστηριότητα του Prevenar 13 έναντι της ΔΠΝ δεν έχει μελετηθεί. Όπως έχει συστήσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) η αξιολόγηση της πιθανής δραστηριότητας έναντι της ΔΠΝ σε βρέφη και νεαρά παιδιά έχει βασισθεί σε μία σύγκριση των ανοσολογικών αποκρίσεων στους επτά ορότυπους που είναι κοινοί στο Prevenar 13 και το Prevenar, για τους οποίους έχει αποδειχθεί προστατευτική δραστηριότητα (για τη δραστηριότητα του Prevenar (7-δύναμου) σε βρέφη και παιδιά, βλέπε παρακάτω). Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στους πρόσθετους 6 ορότυπους μετρήθηκαν επίσης.

#### Ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από μία σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων σε βρέφη

Κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε μερικές Ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ χρησιμοποιώντας ένα εύρος σχημάτων εμβολιασμού, συμπεριλαμβανομένων δύο τυχαιοποιημένων μελετών μη κατωτερότητας (η Γερμανία χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα αρχικής σειράς ανοσοποίησης 2, 3, 4 μηνών [006] και οι ΗΠΑ χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα αρχικής σειράς ανοσοποίησης 2, 4, 6 μηνών [004]). Σε αυτές τις δύο μελέτες, οι ανοσολογικές αποκρίσεις στον πνευμονιοκόκκο συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας ένα σύνολο από κριτήρια μη-κατωτερότητας, συμπεριλαμβανομένων του ποσοστού των συμμετεχόντων με επίπεδο αντι-πολυσακχαριδικών αντισωμάτων έναντι ειδικών οροτύπων IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ένα μήνα μετά την αρχική σειρά ανοσοποίησης και της σύγκρισης των γεωμετρικών μέσων συγκεντρώσεων IgG (ELISA GMCs)· επιπλέον συγκρίθηκαν οι τίτλοι των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) μεταξύ συμμετεχόντων που λάμβαναν Prevenar 13 και Prevenar. Για τους έξι πρόσθετους ορότυπους, οι τιμές συγκρίθηκαν με τη χαμηλότερη απόκριση μεταξύ όλων των επτά κοινών οροτύπων στα άτομα που έλαβαν Prevenar.

Οι συγκρίσεις της μη κατωτερότητας της ανοσολογικής απόκρισης για τη μελέτη 006, βάσει του ποσοστού των βρεφών που έφτασαν συγκεντρώσεις των IgG αντισωμάτων έναντι του πολυσακχαρίτη  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , φαίνονται στον Πίνακα 1. Τα αποτελέσματα της μελέτης 004 είναι παρόμοια. Η μη κατωτερότητα του Prevenar 13 (το χαμηλότερο όριο του 95 % CI για τη διαφορά στο ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν στα 0,35  $\mu\text{g/ml}$  μεταξύ των ομάδων ήταν  $>-10$  %) επιδείχθηκε για όλους τους 7 κοινούς ορότυπους, εκτός του ορότυπου 6B στη μελέτη 006 και των οροτύπων 6B και 9V στη μελέτη 004, η οποία δεν επιτεύχθηκε λόγω ενός μικρού περιθωρίου. Όλοι οι επτά κοινοί ορότυποι πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια μη-κατωτερότητας για IgG ELISA GMCs. Το Prevenar 13 προκάλεσε συγκρίσιμα, παρότι ελαφρώς χαμηλότερα, επίπεδα αντισωμάτων από το Prevenar για τους 7 κοινούς ορότυπους. Η κλινική σημασία αυτών των διαφορών δεν είναι γνωστή.

Μη-κατωτερότητα πληρούνταν για τους 6 πρόσθετους ορότυπους βάσει της αναλογίας των βρεφών που πέτυχαν συγκεντρώσεις αντισωμάτων  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  και σύγκριση των IgG ELISA GMCs στη μελέτη 006 και πληρούνταν για τους 5 από τους 6 ορότυπους, με την εξαίρεση του ορότυπου 3 στη μελέτη 004. Για τον ορότυπο 3, τα ποσοστά των ατόμων που έλαβαν Prevenar 13 με IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ήταν 98,2 % (μελέτη 006) και 63,5 % (μελέτη 004).

<b>Πίνακας 1: Σύγκριση του ποσοστού των συμμετεχόντων που πέτυχαν μία συκέντρωση πνευμονιοκοκκικών πολυσακχαριδικών IgG αντισωμάτων <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> μετά την τρίτη δόση της βρεφικής σειράς ανοσοποίησης - μελέτη 006</b>			
<b>Ορότυποι</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-δόναμο Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Διαφορά (95 % CI)</b>
<b>Ορότυποι 7-δόναμου Prevenar</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>Πρόσθετοι ορότυποι στο 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)

\* Ο ορότυπος στο Prevenar με το χαμηλότερο ποσοστό απόκρισης ήταν ο 6B στη μελέτη 006 (87,1 %)

Το Prevenar 13 προκάλεσε επαγωγή λειτουργικών αντισωμάτων για όλους τους 13 ορότυπους στις μελέτες 004 και 006. Για τους 7 κοινούς ορότυπους δεν παρουσιάστηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στο ποσοστό των ατόμων με τίτλους OPA  $\geq 1:8$ . Για καθένα από τους επτά κοινούς ορότυπους, το  $> 96$  % και το  $> 90$  % των ατόμων που έλαβαν Prevenar 13 έφτασαν τίτλους OPA  $\geq 1:8$  ένα μήνα μετά την αρχική σειρά ανοσοποίησης στις μελέτες 006 και 004, αντίστοιχα.

Για κάθε έναν από τους 6 πρόσθετους ορότυπους, το Prevenar 13 προκάλεσε τίτλους OPA  $\geq 1:8$  σε 91,4 % έως 100 % των εμβολιαζομένων ένα μήνα μετά την αρχική σειρά ανοσοποίησης στις μελέτες 004/006. Οι γεωμετρικοί μέσοι των τίτλων των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) για τους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν χαμηλότεροι από τους τίτλους για κάθε έναν από τους πρόσθετους ορότυπους· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης για την προστατευτική δραστηριότητα είναι άγνωστη.

#### Ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από μία σειρά αρχικής ανοσοποίησης δύο δόσεων σε βρέφη

Η ανοσογονικότητα μίας αρχικής σειράς δύο δόσεων σε βρέφη έχει τεκμηριωθεί σε τέσσερις μελέτες. Το ποσοστό των βρεφών που πέτυχαν συγκεντρώσεις IgG αντισωμάτων έναντι του πνευμονιοκοκκικού αντικαψιδικού πολυσακχαρίτη  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ένα μήνα μετά τη δεύτερη δόση κυμάνθηκε από 79,6 % έως 98,5 % για τους 11 από τους 13 ορότυπους του εμβολίου. Μικρότερα ποσοστά βρεφών πέτυχαν αυτό το όριο συκέντρωσης αντισωμάτων για τον ορότυπο 6B (27,9 % έως 57,3 %) και 23F (55,8 % έως 68,1 %) για όλες τις μελέτες χρησιμοποιώντας ένα σχήμα 2, 4 μηνών, συγκρινόμενο με 58,4 % του ορότυπου 6B και 68,6 % για τον 23F για μία μελέτη που χρησιμοποίησε ένα σχήμα 3, 5 μηνών. Μετά την αναμνηστική δόση, όλοι οι ορότυποι του εμβολίου συμπεριλαμβανομένου του 6B και 23F είχαν ανοσολογικές αποκρίσεις ενδεικτικές επαρκούς ανοσολογικής απάντησης σε αρχική σειρά εμβολιασμού με δύο δόσεις. Σε μία μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου, οι αποκρίσεις λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) ήταν συγκρίσιμες για όλους τους

ορότυπους συμπεριλαμβανομένων των 6B και 23F στα σκέλη Prevenar και Prevenar 13, μετά τη σειρά εμβολιασμού στην ηλικία των δύο και τεσσάρων μηνών και μετά από την αναμνηστική δόση στην ηλικία των 12 μηνών. Για τα άτομα που έλαβαν Prevenar 13, το ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν με ένα τίτλο λειτουργικών αντισωμάτων (OPA)  $\geq 1:8$  ήταν τουλάχιστον 87 % μετά από την αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη και τουλάχιστον 93 % μετά από την αναμνηστική δόση. Οι γεωμετρικοί μέσοι των τίτλων των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) για τους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν χαμηλότεροι από τους τίτλους για κάθε έναν από τους υπόλοιπους πρόσθετους ορότυπους· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη.

#### Αποκρίσεις στις αναμνηστικές δόσεις μετά από μία αρχική σειρά ανοσοποίησης δύο και τριών δόσεων σε βρέφη

Μετά την αναμνηστική δόση, οι συγκεντρώσεις των αντισωμάτων αυξήθηκαν συγκριτικά με το επίπεδο πριν την αναμνηστική δόση για όλους τους 13 ορότυπους. Οι συγκεντρώσεις αντισωμάτων μετά την αναμνηστική δόση ήταν υψηλότερες για 12 ορότυπους σε σχέση με εκείνες που επετεύχθησαν μετά από την αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη. Αυτές οι παρατηρήσεις είναι σε συμφωνία με επαρκή ανοσοαπάντηση (priming) (η πρόκληση της ανοσολογικής μνήμης). Η ανοσολογική απόκριση για τον ορότυπο 3 μετά την αναμνηστική δόση δεν ήταν αυξημένη πάνω από τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν μετά την αρχική σειρά εμβολιασμού σε βρέφη· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την πρόκληση ανοσολογικής μνήμης για τον ορότυπο 3 είναι άγνωστη.

Οι αποκρίσεις των αντισωμάτων στις αναμνηστικές δόσεις μετά την σειρά ανοσοποίησης δύο ή τριών δόσεων σε βρέφη ήταν συγκρίσιμες και για τους 13 ορότυπους του εμβολίου.

Για παιδιά ηλικίας από 7 μηνών έως 5 ετών, κατάλληλα με την ηλικία σχήματα εμβολιασμού με καθυστέρηση (όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2) έχουν σαν αποτέλεσμα επίπεδα αποκρίσεων των IgG αντισωμάτων έναντι του πολυσακχαρίτη της κάψας για κάθε έναν από τους 13 ορότυπους τα οποία είναι τουλάχιστον συγκρίσιμα με εκείνα μίας αρχικής σειράς εμβολιασμού τριών δόσεων σε βρέφη.

Η διατήρηση των αντισωμάτων και η ανοσολογική μνήμη αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη σε υγιή παιδιά τα οποία έλαβαν μία μόνο δόση Prevenar 13 τουλάχιστον 2 χρόνια μετά από προηγούμενη ανοσοποίηση είτε με 4 δόσεις Prevenar, μία σειρά ανοσοποίησης 3 δόσεων Prevenar σε βρέφη ακολουθούμενη από Prevenar 13 στην ηλικία των 12 μηνών, είτε με 4 δόσεις Prevenar 13.

Η μία μόνο δόση του Prevenar 13, σε παιδιά ηλικίας περίπου 3,4 ετών, ανεξαρτήτως προηγούμενου ιστορικού εμβολιασμού με Prevenar ή Prevenar 13, προκάλεσε μία ισχυρή απόκριση αντισωμάτων τόσο για τους 7 κοινούς ορότυπους όσο και για τους 6 πρόσθετους ορότυπους του Prevenar 13.

Από την κυκλοφορία του 7-δύναμου Prevenar το 2000, τα στοιχεία επιδημιολογικής επιτήρησης της πνευμονιοκοκκικής νόσου δεν έχουν δείξει ότι η ανοσία που προκλήθηκε από το Prevenar στη βρεφική ηλικία έχει εξασθενήσει με το χρόνο.

#### Πρόωρα Βρέφη

Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα του Prevenar 13, το οποίο χορηγήθηκε στους 2, 3, 4 και 12 μήνες, αξιολογήθηκαν σε περίπου 100 πρόωρα βρέφη (μέση Εκτιμώμενη Ηλικία Κύησης [EGA], 31 εβδομάδες, με εύρος από 26 έως 36 εβδομάδες) σε σύγκριση με περίπου 100 τελειόμηνα βρέφη (μέση EGA, 39 εβδομάδες, με εύρος από 37 έως 42 εβδομάδες).

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στα πρόωρα και στα τελειόμηνα βρέφη συγκρίθηκαν με χρήση του ποσοστού των ασθενών που επιτυγχάνουν συγκέντρωση πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού IgG αντισώματος πρόσδεσης  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  1 μήνα μετά τη σειρά ανοσοποίησης για βρέφη, της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις ανοσογονικότητας του Prevenar 13 και του Prevenar με

βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ.

Πάνω από 85% των βρεφών πέτυχαν συγκέντρωση πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού IgG αντισώματος πρόσδεσης  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  1 μήνα μετά τη σειρά ανοσοποίησης για βρέφη, με εξαίρεση τους ορότυπους 5 (71,7%), 6A (82,7%) και 6B (72,7%) στην ομάδα των πρόωρων βρεφών. Για αυτούς τους 3 ορότυπους, η αναλογία των βρεφών που ανταποκρίθηκαν στην ομάδα των πρόωρων βρεφών ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ό,τι στα τελειόμηνα βρέφη. Περίπου ένα μήνα μετά τη δόση στα νήπια, η αναλογία των βρεφών κάθε ομάδας που πέτυχε τον ίδιο ουδό συγκέντρωσης αντισωμάτων ήταν  $>97\%$ , με εξαίρεση τον ορότυπο 3 (71% στα πρόωρα και 79% στα τελειόμηνα βρέφη). Δεν είναι γνωστό αν προκαλείται ανοσολογική μνήμη για όλους τους ορότυπους στα τελειόμηνα βρέφη. Σε γενικές γραμμές οι ειδικές για κάθε ορότυπο γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις IgG GMC ήταν χαμηλότερες στα πρόωρα από ό,τι στα τελειόμηνα βρέφη.

Μετά από τη σειρά ανοσοποίησης των βρεφών, οι OPA GMTs ήταν παρόμοιοι στα πρόωρα βρέφη σε σύγκριση με τα τελειόμηνα βρέφη εκτός από τον ορότυπο 5, που ήταν κατώτερος στα τελειόμηνα βρέφη. Οι OPA GMTs μετά από τη βρεφική δόση αναλογικά με αυτούς μετά από τη σειρά ανοσοποίησης των βρεφών ήταν παρόμοιοι ή κατώτεροι για 4 ορότυπους (4, 14, 18C, και 19F) και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι για 6 από τους 13 ορότυπους (1, 3, 5, 7F, 9V, και 19A) στα πρόωρα βρέφη σε σύγκριση με 10 από τους 13 ορότυπους (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, και 23F) στα τελειόμηνα βρέφη.

#### Παιδιά (12-59 μηνών) πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο)

Μετά τη χορήγησης μίας μόνο δόσης Prevenar 13 σε παιδιά (12-59 μηνών) τα οποία θεωρούνται πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο) (αρχική σειρά εμβολιασμού 2 ή 3 δόσεων μαζί με την αναμνηστική δόση), το ποσοστό που πέτυχε επίπεδα IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  και τίτλους λειτουργικών αντισωμάτων OPA  $\geq 1:8$  ήταν τουλάχιστον 90%. Ωστόσο, 3 (ορότυποι 1, 5 και 6A) από τους 6 πρόσθετους ορότυπους κατέδειξαν χαμηλότερα επίπεδα γεωμετρικής μέσης συγκέντρωσης IgG GMC και μέσου γεωμετρικού τίτλου OPA GMT όταν συγκρίθηκαν με παιδιά τα οποία είχαν λάβει μία τουλάχιστον προηγούμενη δόση εμβολίου Prevenar 13. Η κλινική συσχέτιση των χαμηλότερων GMCs και GMTs είναι επί του παρόντος άγνωστη.

#### Μη Εμβολιασμένα Παιδιά (12-23 μηνών)

Μελέτες σε μη εμβολιασμένα παιδιά (12-23 μηνών) με Prevenar (7-δύναμο) κατέδειξαν ότι χρειαζόνταν 2 δόσεις προκειμένου να επιτευχθούν συγκεντρώσεις IgG ορού για τους ορότυπους 6B και 23F παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που προκλήθηκαν από μία σειρά ανοσοποίησης 3 δόσεων σε βρέφη.

#### Παιδιά και Έφηβοι ηλικίας 5 έως 17 ετών

Σε μία ανοικτή μελέτη σε 592 υγιή παιδιά και εφήβους συμπεριλαμβανομένων εκείνων με άσθμα (17,4%) με πιθανή προδιάθεση πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης, το Prevenar 13 προκάλεσε ανοσολογικές αποκρίσεις και στους 13 ορότυπους. Μία μόνο δόση του Prevenar 13 δόθηκε σε παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών τα οποία προηγουμένως είχαν εμβολιαστεί με μία τουλάχιστον δόση του Prevenar και σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών τα οποία δεν είχαν λάβει ποτέ πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.

Η ανοσολογική απόκριση στο Prevenar 13 και στις δύο ομάδες των παιδιών ηλικίας 5 έως 10 ετών και παιδιών και εφήβων ηλικίας 10 έως 17 ετών, δεν ήταν κατώτερη από ότι στο Prevenar για τους 7 κοινούς ορότυπους και στο Prevenar 13 για τους 6 πρόσθετους ορότυπους σε σύγκριση με την ανοσολογική απόκριση μετά την τέταρτη δόση σε βρέφη που εμβολιάστηκαν στην ηλικία των 2, 4, 6 και 12-15 μηνών όπως μετρήθηκε μέσω IgG ορού.

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών οι OPA GMTs 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό ήταν μη κατώτεροι των OPA GMTs στην ηλικιακή ομάδα των 5 έως 10 ετών για τους 12 από τους 13

ορότυπους (εκτός από τον ορότυπο 3).

### Ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από υποδόρια χορήγηση

Η υποδόρια χορήγηση του Prevenar 13 αξιολογήθηκε σε μία μη παρεμβατική μελέτη σε 185 υγιή βρέφη και παιδιά από την Ιαπωνία στα οποία χορηγήθηκαν 4 δόσεις στην ηλικία των 2, 4, 6 και 12-15 μηνών. Η μελέτη έδειξε ότι η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα ήταν γενικά συγκρίσιμες με παρατηρήσεις που έγιναν σε μελέτες ενδομυϊκής χορήγησης.

### Αποτελεσματικότητα του Prevenar 13

#### *Διεισδυτική Πνευμονιοκοκκική Νόσος*

Δημοσιευμένα δεδομένα από τον οργανισμό «Public Health England» κατέδειξαν ότι τέσσερα χρόνια μετά την εισαγωγή του Prevenar ως αρχική σειρά ανοσοποίησης δύο δόσεων σε βρέφη με αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος ζωής και με πρόσληψη του εμβολίου σε ποσοστό 94%, υπήρξε μείωση κατά 98% (95% CI 95, 99) της νόσου που προκαλείται από τους 7 ορότυπους του εμβολίου στην Αγγλία και την Ουαλία. Ακολούθως, τέσσερα χρόνια μετά την αλλαγή σε Prevenar 13, η επιπλέον μείωση στην επίπτωση της ΔΠΝ που οφείλεται στους 7 ορότυπους στο Prevenar κυμάνθηκε από 76% στα παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών έως 91% στα παιδιά ηλικίας 5-14 ετών. Οι ειδικές ανά ορότυπο μειώσεις για κάθε έναν από τους 5 πρόσθετους ορότυπους στο Prevenar 13 (δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό ΔΠΝ από ορότυπο 5) ανά ηλικιακή ομάδα εμφανίζονται στον Πίνακα 2 και κυμάνθηκαν από 68% (ορότυπος 3) έως 100% (ορότυπος 6Α) για τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Σημαντικές μειώσεις στην επίπτωση παρατηρήθηκαν, επίσης, σε ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας που δεν είχαν εμβολιαστεί με Prevenar 13 (έμμεση επίδραση).

**Πίνακας 2: Ειδικός προς τον ορότυπο αριθμός περιστατικών και μειώσεις στην επίπτωση της ΔΠΝ το 2013/14 συγκριτικά με το 2008/09-2009/10 (2008/10) ανά ηλικία στην Αγγλία και την Ουαλία**

	Ηλικία <5 ετών			Ηλικία 5 έως 64 ετών			Ηλικία ≥65 ετών		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)
<b>Πρόσθετοι ορότυποι που καλύπτονται από το 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>6Α</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%, 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%, 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%, 81%)**

**Πίνακας 2: Ειδικός προς τον ορότυπο αριθμός περιστατικών και μειώσεις στην επίπτωση της ΔΠΝ το 2013/14 συγκριτικά με το 2008/09-2009/10 (2008/10) ανά ηλικία στην Αγγλία και την Ουαλία**

	Ηλικία <5 ετών			Ηλικία 5 έως 64 ετών			Ηλικία ≥65 ετών		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)
<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%)**

§ Διορθωμένο για το ποσοστό των δειγμάτων με προσδιορισμό του ορότυπου, την ελλιπή ηλικία, τον παρονομαστή συγκριτικά με το 2009/10 και για την τάση της συνολικής διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου έως το 2009/10 (μετά από το οποίο δεν εφαρμόστηκε διόρθωση για την τάση).

\* 95% CI διευρυμένα από διάστημα Poisson βάσει υπερ-διασποράς 2,1 που παρατηρήθηκε από τη μοντελοποίηση όλων των δεδομένων για τη ΔΠΝ πριν από το Prevenar στο διάστημα 2000-06.

\*\* p<0,005 για την κάλυψη του 6A όπου p=0,002

#### Μέση ωτίτιδα (ΜΩ)

Σε μία δημοσιευμένη μελέτη που διεξήχθη στο Ισραήλ, όπου χρησιμοποιήθηκε αρχική σειρά ανοσοποίησης 2 δόσεων συν αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος της ζωής, η επίδραση του Prevenar 13 στη ΜΩ τεκμηριώθηκε σε ένα ενεργητικό σύστημα επιτήρησης πληθυσμού με καλλιέργεια του υγρού του μέσου ωτός με τυμπανοκέντηση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με ΜΩ στο Ισραήλ.

Μετά από την εισαγωγή του Prevenar και, στη συνέχεια, του Prevenar 13, υπήρξε μείωση στην επίπτωση της ΜΩ από 2,1 σε 0,1 περιστατικά ανά 1.000 παιδιά (95%) για τους ορότυπους του Prevenar συν τον ορότυπο 6A και μείωση στην επίπτωση για τους πρόσθετους ορότυπους 1, 3, 5, 7F και 19A από 0,9 σε 0,1 περιστατικά ανά 1.000 παιδιά (89%) για το Prevenar 13. Η ετήσια συνολική πνευμονιοκοκκική επίπτωση της ΜΩ μειώθηκε από 9,6 σε 2,1 περιστατικά ανά 1.000 παιδιά (78%) ανάμεσα στον Ιούλιο του 2004 (πριν την εισαγωγή του Prevenar) και τον Ιούνιο του 2013 (μετά την εισαγωγή του Prevenar 13).

#### Πνευμονία

Σε μία πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης στη Γαλλία, η οποία συνέκρινε τις περιόδους πριν και μετά την αλλαγή από Prevenar σε Prevenar 13, υπήρξε 16% (από 2.060 σε 1.725 περιστατικά) μείωση σε όλα τα περιστατικά πνευμονίας της κοινότητας (CAP) στα τμήματα αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών στα παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως 15 ετών. Οι μειώσεις ήταν 53% (από 167 σε 79 περιστατικά) (p<0,001) για τα περιστατικά CAP με πλευριτική συλλογή και 63% (από 64 σε 24 περιστατικά) (p<0,001) για τα μικροβιολογικά επιβεβαιωμένα περιστατικά πνευμονιοκοκκικής CAP. Στο δεύτερο έτος μετά την εισαγωγή του Prevenar 13, ο συνολικός αριθμός των περιστατικών CAP που οφείλονταν στους 6 πρόσθετους ορότυπους του εμβολίου Prevenar 13 μειώθηκε από 27 σε 7 δείγματα (74%).

Η μείωση στα περιστατικά πνευμονίας κάθε αιτιολογίας, ήταν περισσότερο έντονη στις νεότερες εμβολιασμένες ηλικιακές ομάδες με μείωση της τάξεως του 31,8% (από 757 σε 516 περιστατικά) και

16,6% (από 833 σε 695 περιστατικά) σε ομάδες ηλικίας <2 ετών και 2 έως 5 ετών, αντίστοιχα. Η επίπτωση, σε μεγαλύτερα, ως επί το πλείστον μη εμβολιασμένα παιδιά (> 5 ετών), δε μεταβλήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε ένα εν ενεργεία σύστημα επιτήρησης (2004 έως 2013) για την τεκμηρίωση της επίδρασης του Prevenar και κατ' επέκταση του Prevenar 13 στην CAP σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών στο Νότιο Ισραήλ, που χρησιμοποίησαν αρχική σειρά ανοσοποίησης 2 δόσεων με αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος της ζωής, υπήρξε μείωση κατά 68% (95% CI 73, 61) στις εξωνοσοκομειακές επισκέψεις και 32% (95% CI 39, 22) στις νοσηλείες για κυψελιδική CAP, μετά την εισαγωγή του Prevenar 13 συγκριτικά με την περίοδο πριν από την εισαγωγή του Prevenar.

#### Επίδραση στη ρινοφαρυγγική φορεία

Σε μία μελέτη παρακολούθησης στη Γαλλία σε παιδιά που παρουσίαζαν οξεία μέση ωτίτιδα, αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στη ρινοφαρυγγική φορεία των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων μετά την κυκλοφορία του Prevenar (7-δύναμο) και επακόλουθα του Prevenar 13. Το Prevenar 13 μείωσε σημαντικά τη ρινοφαρυγγική φορεία των 6 πρόσθετων οροτύπων (και του ορότυπου 6C) σε συνδυασμό και των μεμονωμένων οροτύπων 6C, 7F, 19A σε σύγκριση με το Prevenar. Μία μείωση στη φορεία παρατηρήθηκε επίσης για τον ορότυπο 3 (2,5% έναντι 1,1%,  $p=0,1$ ). Δεν παρατηρήθηκε καμία φορεία των οροτύπων 1 και 5.

Η επίδραση του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού στη ρινοφαρυγγική φορεία μελετήθηκε σε μία τυχαίοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη στην οποία βρέφη στο Ισραήλ έλαβαν είτε Prevenar 13 ή Prevenar (7-δύναμο) στον 2<sup>ο</sup>, 4<sup>ο</sup>, 6<sup>ο</sup> και 12<sup>ο</sup> μήνα της ηλικίας τους. Το Prevenar 13 μείωσε σημαντικά την απόκτηση νέας εντοπισμένης ρινοφαρυγγικής φορείας των 6 πρόσθετων οροτύπων (και του ορότυπου 6C) σε συνδυασμό και των μεμονωμένων οροτύπων 1, 6A, 6C, 7F, 19A σε σύγκριση με το Prevenar. Δεν παρατηρήθηκε καμία μείωση στον ορότυπο 3 και για τον ορότυπο 5 ο αποικισμός ήταν πολύ σπάνιος για την αξιολόγηση της επίπτωσης. Για τους 6 από τους απομείναντες 7 κοινούς ορότυπους παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά απόκτησης ρινοφαρυγγικής φορείας και στις δύο ομάδες εμβολίων· για τον ορότυπο 19F παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση.

Στη μελέτη αυτή τεκμηριώθηκαν μειώσεις των οροτύπων 19A, 19F και 6A του πνευμονιοκόκκου μη ευαίσθητων σε έναν αριθμό αντιβιοτικών. Οι μειώσεις κυμαίνονταν μεταξύ 34% και 62% ανάλογα με τον ορότυπο και το αντιβιοτικό.

#### Προστατευτική δραστηριότητα του Prevenar (7-δύναμου εμβολίου) σε βρέφη και παιδιά

Η δραστηριότητα του 7-δύναμου Prevenar αξιολογήθηκε σε δύο μεγάλες μελέτες - τη μελέτη στη Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) και τη μελέτη στη Φινλανδία έναντι της Μέσης Ωτίτιδας (FinOM). Και οι δύο μελέτες ήταν τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο μελέτες στις οποίες τα βρέφη τυχαίοποιήθηκαν ώστε να τους χορηγηθεί είτε Prevenar ή εμβόλιο ελέγχου (NCKP, συζευγμένο εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου ομάδας C CRM; FinOM, εμβόλιο ηπατίτιδας B) σε μία σειρά ανοσοποίησης τεσσάρων δόσεων στην ηλικία των 2, 4, 6 και 12-15 μηνών. Τα αποτελέσματα δραστηριότητας από αυτές τις μελέτες (για διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο, πνευμονία, και οξεία μέση ωτίτιδα) παρουσιάζονται παρακάτω (Πίνακας 3).

<b>Πίνακας 3: Περίληψη της δραστηριότητας του 7-δύναμου Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Δοκιμασία</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) Διεισδυτική Πνευμονιοκοκκική Νόσο (ΔΠΝ) <sup>3</sup> που οφείλεται στους ορότυπους του εμβολίου	30.258	97%	85, 100
Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) Κλινική πνευμονία με παθολογικές ακτινογραφίες θώρακος	23.746	35%	4, 56
Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) Οξεία Μέση Ωτίτιδα (ΟΜΩ) <sup>4</sup>	23.746		
Συνολικά επεισόδια		7%	4, 10
Υποτροπιάζουσα ΟΜΩ (που ορίζεται ως 3 επεισόδια σε 6 μήνες ή ως 4 επεισόδια σε 1 έτος).		9%	3, 15
Υποτροπιάζουσα ΟΜΩ (που ορίζεται ως 5 επεισόδια σε 6 μήνες ή ως 6 επεισόδια σε 1 έτος).		23%	7, 36
Τοποθέτηση σωληνίσκου τυμπανοστομίας		20%	2, 35
Μελέτη στη Φινλανδία έναντι της μέσης ωτίτιδας (FinOM): ΟΜΩ	1.662		
Συνολικά επεισόδια		6%	-4, 16
Όλων των περιστατικών ΟΜΩ		34%	21, 45
ΟΜΩ που οφείλεται στους ορότυπους του εμβολίου		57%	44, 67
<sup>1</sup> Ανά πρωτόκολλο			
<sup>2</sup> Δραστηριότητα εμβολίου			
<sup>3</sup> Οκτώβριος 1995 έως 20 Απριλίου 1999			
<sup>4</sup> Οκτώβριος 1995 έως 30 Απριλίου 1998			

#### Αποτελεσματικότητα του Prevenar (7-δύναμου)

Η αποτελεσματικότητα (άμεσο και έμμεσο αποτέλεσμα) του 7-δύναμου Prevenar έναντι της πνευμονοκοκκικής νόσου έχει αξιολογηθεί και στα δύο προγράμματα τακτικού εμβολιασμού τα οποία εφαρμόζουν σειρές ανοσοποίησης είτε τριών είτε δύο δόσεων σε βρέφη, συμπεριλαμβανομένων των αναμνηστικών δόσεων (Πίνακας 4). Μετά την ευρεία χρήση του Prevenar, η επίπτωση της ΔΠΝ έχει μειωθεί σταθερά και σημαντικά.

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο διαλογής, οι υπολογισμοί της ειδικής για τον ορότυπο αποτελεσματικότητας για τις 2 δόσεις κάτω της ηλικίας του 1 έτους στο Ηνωμένο Βασίλειο ήταν 66 % (-29, 91 %) και 100 % (25, 100 %) για τους ορότυπους 6B και 23F, αντίστοιχα.

<b>Πίνακας 4: Περίληψη της αποτελεσματικότητας του 7-δύναμου Prevenar έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου</b>			
<b>Χώρα (έτος κυκλοφορίας)</b>	<b>Συνιστώμενο σχήμα</b>	<b>Μείωση της νόσου, %</b>	<b>95% CI</b>
Ηνωμένο Βασίλειο (Αγγλία & Ουαλία) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 μήνες	Ορότυποι του εμβολίου: Δύο δόσεις κάτω από την ηλικία του 1 έτους: 85%	49, 95%
ΗΠΑ (2000)	2, 4, 6, + 12-15 μήνες	Ορότυποι του εμβολίου: 98%	97, 99%
Παιδιά < 5 <sup>2</sup>		Όλοι οι ορότυποι: 77%	73, 79%
Άτομα ≥ 65 <sup>3</sup>		Ορότυποι του εμβολίου: 76%	Δεν εφαρμόζεται
		Όλοι οι ορότυποι: 38%	Δεν εφαρμόζεται
Καναδάς (Κεμπέκ) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 μήνες	Όλοι οι ορότυποι: 73%	Δεν εφαρμόζεται
		Ορότυποι του εμβολίου: βρεφική σειρά εμβολιασμού 2-δόσεων: 99%	92, 100%
		Ολοκληρωμένο σχήμα: 100%	82, 100%
<sup>1</sup> Παιδιά ηλικίας < 2 ετών. Η υπολογιζόμενη αποτελεσματικότητα του εμβολίου από τον Ιούνιο 2008 (Μέθοδος Broome).			



<sup>2</sup>Στοιχεία του 2005.

<sup>3</sup>Στοιχεία του 2004.

<sup>4</sup>Παιδιά ηλικίας < 5 ετών. Ιανουάριος 2005 έως Δεκέμβριος 2007. Η συνολική αποτελεσματικότητα για τακτικό εμβολιασμό σχήματος 2+1 δεν είναι διαθέσιμη.

#### *Οξεία Μέση Ωτίτιδα*

Η αποτελεσματικότητα του Prevenar σε ένα σχήμα 3 + 1 δόσεων έχει επίσης παρατηρηθεί έναντι της οξείας μέσης ωτίτιδας και της πνευμονίας από τη στιγμή της εισαγωγής του σε ένα εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού. Σε μία αναδρομική αξιολόγηση μίας μεγάλης βάσης δεδομένων ασφαλιστικού φορέα στις ΗΠΑ, οι επισκέψεις λόγω ΟΜΩ μειώθηκαν κατά 42,7 % (95 % CI, 42,4-43,1 %) και οι συνταγογραφήσεις για ΟΜΩ μειώθηκαν κατά 41,9 %, σε παιδιά μικρότερα από 2 ετών, σε σύγκριση με το διάστημα πριν την έγκριση του εμβολίου (2004 έναντι 1997-99). Σε μία παρόμοια ανάλυση, οι εισαγωγές σε νοσοκομείο και οι μη προγραμματισμένες επισκέψεις λόγω πνευμονίας όλων των αιτιολογιών μειώθηκαν κατά 52,4 % και 41,1 %, αντίστοιχα. Για τα περιστατικά που ειδικά διαγνώστηκαν ως πνευμονιοκοκκική πνευμονία, οι παρατηρούμενες μειώσεις σε εισαγωγές στο νοσοκομείο και σε μη προγραμματισμένες επισκέψεις ήταν 57,6 % και 46,9 % αντίστοιχα, σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών, σε σύγκριση με το διάστημα πριν την έγκριση του εμβολίου (2004 έναντι 1997-99). Καθώς άμεση σχέση αιτίας και αποτελέσματος δεν μπορεί να τεκμηριωθεί από την ανάλυση περιγραφικών μελετών τέτοιου τύπου, αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν ότι το Prevenar παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη μείωση του φορτίου των νόσων του βλεννογόνου (ΟΜΩ και πνευμονία) στον πληθυσμό στόχο.

#### Μελέτη δραστηριότητας σε ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω

Η δραστηριότητα έναντι της οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ και ΔΠΝ αξιολογήθηκε σε μία μεγάλης κλίμακας, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη Ανοσοποίησης Ενηλίκων έναντι της Πνευμονίας της Κοινότητας, Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults - CAPiTA) στην Ολλανδία όπου 84.496 άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω υποβλήθηκαν σε έναν εμβολιασμό είτε με Prevenar 13 είτε με εικονικό φάρμακο με τυχαιοποίηση 1:1.

Στη μελέτη CAPiTA εγγράφηκαν εθελοντές ηλικίας  $\geq 65$  ετών, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά υγείας των οποίων ενδέχεται να διαφέρουν από εκείνων που επιθυμούν να εμβολιαστούν.

Ένα πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης με ακτινογραφία θώρακος πνευμονίας για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο διαγνώστηκε περίπου στο 2% αυτού του πληθυσμού (n=1.814 άτομα) από τον οποίο 329 περιστατικά επιβεβαιώθηκαν ως πνευμονιοκοκκική ΠΚ και 182 περιστατικά ήταν οφειλόμενη στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκική ΠΚ στους κατά το πρωτόκολλο και με τροποποιημένη πρόθεση θεραπείας (mITT) πληθυσμούς.

Δραστηριότητα καταδείχθηκε ως προς το κύριο και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στον πληθυσμό κατά το πρωτόκολλο (Πίνακας 5).

<b>Πίνακας 5: Δραστικότητα του εμβολίου (VE) για το κύριο και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης CAPiTA (πληθυσμός κατά το πρωτόκολλο)</b>					
<b>Καταληκτικό σημείο δραστικότητας</b>	<b>Περιστατικά</b>			<b>VE (%) (CI 95,2%)</b>	<b>Τιμή p</b>
	<b>Σύνολο</b>	<b>Ομάδα Prevenar 13</b>	<b>Ομάδα εικονικού φαρμάκου</b>		
<i>Κύριο καταληκτικό σημείο</i>					
<b>Πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης, οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ</b>	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</i>					
<b>Πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης MB/ΜΔ<sup>1</sup> οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ</b>	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
<b>Πρώτο επεισόδιο οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου ΔΠΝ<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> MB/ΜΔ – μη βακτηριαμική/μη διεισδυτική <sup>2</sup> ΔΠΝ – διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος					

Η διάρκεια της προστατευτικής δραστικότητας έναντι ενός πρώτου επεισοδίου οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ, μη βακτηριαμικής/μη διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής ΠΚ οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου και οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου ΔΠΝ κάλυψε όλο το διάστημα της 4ετούς μελέτης.

Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε με στόχο την κατάδειξη της δραστικότητας σε υποομάδες και ο αριθμός των ατόμων ηλικίας  $\geq 85$  ετών δεν ήταν επαρκής για την κατάδειξη της δραστικότητας σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Χρησιμοποιήθηκε μια *post-hoc* ανάλυση για την αξιολόγηση των παρακάτω εκβάσεων για τη δημόσια υγεία έναντι κλινικής ΠΚ (όπως ορίζεται στη μελέτη CAPiTA και βάσει των κλινικών ευρημάτων, ανεξάρτητα από το ακτινολογικό διήθημα ή την αιτιολογική επιβεβαίωση): δραστικότητα του εμβολίου (VE), μείωση του ποσοστού επίπτωσης (incidence rate reduction, IRR) και αριθμός ανθρώπων που χρειάζεται να εμβολιαστεί (number needed to vaccinate, NNV) (Πίνακας 6).

Η IRR, που αναφέρεται επίσης ως επίπτωση νόσου που μπορεί να προληφθεί με το εμβόλιο, είναι ο αριθμός των περιστατικών της νόσου που μπορούν να προληφθούν με το εμβόλιο ανά 100.000 ανθρωπο-έτη παρατήρησης.

Στον πίνακα 6, ο NNV είναι μια μέτρηση που ποσοτικοποιεί τον αριθμό των ανθρώπων που χρειάζεται να εμβολιαστούν για να προληφθεί ένα περιστατικό κλινικής ΠΚ.

**Πίνακας 6: Δραστικότητα του εμβολίου (VE) έναντι κλινικής ΠΚ\***

	Επεισόδια		Δραστικότητα του εμβολίου <sup>1</sup> % (95% CI) (Μονόπλευρη τιμή p)	Επίπτωση ανά 100.000 ανθρωπο-έτη παρατήρησης (person-years of observation, PYO)		Μείωση του ποσοστού επίπτωσης <sup>2</sup> (95% CI)	Αριθμός ανθρώπων που χρειάζεται να εμβολιαστεί <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Εικονικό φάρμακο		Prevenar 13	Εικονικό φάρμακο		
Ανάλυση όλων των επεισοδίων	1.375	1.495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Ανάλυση του πρώτου επεισοδίου	1.126	1.214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

\* Ασθενείς με τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω: Βήχα, πυώδη απόχρεμψη, θερμοκρασία > 38 °C ή < 36,1 °C, πνευμονία (ακροαστικά ευρήματα), λευκοκυττάρωση, τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης > 3πλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού, υποξαιμία με μερική πίεση οξυγόνου < 60 mm Hg ενώ αναπνέουν αέρα του δωματίου.  
<sup>1</sup> Για τον υπολογισμό της VE χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο παλινδρόμησης Poisson με τυχαίες επιδράσεις.  
<sup>2</sup> Ανά 100.000 ανθρωπο-έτη παρατήρησης. Το IRR υπολογίζεται ως η επίπτωση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου μείον την επίπτωση στην ομάδα του εμβολίου και ήταν μαθηματικά ισοδύναμο με την VE × την επίπτωση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.  
<sup>3</sup> Με βάση διάρκεια προστασίας 5 ετών. Ο NNV δεν είναι ποσοστό αλλά αντ' αυτού υποδεικνύει τον αριθμό των περιστατικών που αποτράπηκαν για έναν συγκεκριμένο αριθμό ανθρώπων που εμβολιάστηκαν. Ο NNV επίσης ενσωματώνει τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής ή τη διάρκεια της προστασίας και υπολογίζεται ως 1 διά του γινόμενου του IRR επί τη διάρκεια της προστασίας (ή τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής) (=1/(IRR × διάρκεια)).

#### Μελέτες ανοσογονικότητας σε ενήλικες ≥18 ετών και ηλικιωμένους

Στους ενήλικες, δεν έχει οριστεί ένα όριο αντισωμάτων της συγκέντρωσης του ειδικού του κάθε ορότυπου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού IgG αντισώματος πρόσδεσης, που σχετίζεται με την προστασία. Για όλες τις βασικές κλινικές δοκιμές, η ειδική του ορότυπου δοκιμασία OPA (opsonophagocytosis assay) χρησιμοποιήθηκε ως υποκατάστατο για την αξιολόγηση πιθανής αποτελεσματικότητας έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου και της πνευμονίας. Υπολογίστηκαν οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι OPA (GMTs) που μετρήθηκαν 1 μήνα μετά από κάθε εμβολιασμό. Οι τίτλοι OPA εκφράζονται ως το αντίστροφο της πιο υψηλής αραίωσης του ορού που μειώνει την επιβίωση του πνευμονιοκόκκου κατά τουλάχιστον 50%.

Οι βασικές δοκιμές για το Prevenar 13 σχεδιάστηκαν για να δείξουν ότι οι αποκρίσεις των λειτουργικών αντισωμάτων OPA για τους 13 ορότυπους είναι μη-κατώτερες και για ορισμένους ορότυπους ανώτερες, από τους 12 κοινούς με το εγκεκριμένο 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο ορότυπους [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] ένα μήνα μετά τη χορήγηση του εμβολίου. Η απάντηση στον ορότυπο 6A, ο οποίος είναι μοναδικός στο Prevenar 13, αξιολογήθηκε από την επίδειξη της κατά 4 φορές αύξησης πάνω από τα προ-ανοσοποιημένα επίπεδα στο συγκεκριμένο τίτλο OPA.

Πέντε κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ εκτιμώντας την ανοσογονικότητα του Prevenar 13 σε διαφορετικές ομάδες ηλικιών εύρους από 18-95 ετών. Οι κλινικές μελέτες με το Prevenar 13 παρέχουν επί του παρόντος, δεδομένα ανοσογονικότητας σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, περιλαμβανομένων ενηλίκων ηλικίας 65 ετών και άνω που είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με μία ή περισσότερες δόσεις του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου, 5 χρόνια πριν την συμμετοχή τους στις μελέτες. Κάθε μελέτη περιελάμβανε υγιείς ενήλικες και ενήλικες με ανοσολογική ικανότητα, με σταθερές υποκείμενες καταστάσεις γνωστές στο να προδιαθέτουν τα άτομα σε πνευμονιοκοκκική λοίμωξη (π.χ. χρόνια καρδιαγγειακή νόσος, χρόνια πνευμονική νόσος περιλαμβανομένου άσθματος, διαταραχές των νεφρών και σακχαρώδη διαβήτης, χρόνια ηπατική νόσος περιλαμβανομένης αλκοολικής ηπατοπάθειας) και ενήλικες με παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ.

Η ανοσογονικότητα και ασφάλεια του Prevenar 13 έχει καταδειχθεί σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω περιλαμβανομένων όσων είχαν εμβολιασθεί με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στο παρελθόν.

*Ενήλικες μη προηγουμένως εμβολιασμένοι με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο*

Σε μία δοκιμή απευθείας σύγκρισης που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών, τα άτομα έλαβαν μία μόνο δόση είτε του Prevenar 13 είτε του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου. Στην ίδια μελέτη μία άλλη ομάδα ενηλίκων ηλικίας 50-59 ετών και μία άλλη ομάδα ενηλίκων ηλικίας 18-49 ετών έλαβαν μία μόνο δόση του Prevenar 13.

Ο πίνακας 7 συγκρίνει τους OPA GMTs, 1 μήνα μετά τη δόση, σε άτομα ηλικίας 60-64 ετών που τους χορηγήθηκε είτε μία μόνο δόση του Prevenar 13 ή του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου, και σε άτομα ηλικίας 50-59 ετών που τους χορηγήθηκε μία μόνο δόση του Prevenar 13.

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

<sup>α</sup> Η μη-κατωτερότητα ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 0,5.

<sup>β</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 1.

<sup>γ</sup> Για τον ορότυπο 6A<sup>†</sup>, ο οποίος είναι μοναδικός στο Prevenar 13, μία στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2- άκρων του 95 % CI δεδομένου ότι η GMR είναι μεγαλύτερη από 2.

Στους ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών, οι OPA GMTs στο Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των OPA GMTs που προκλήθηκαν στο 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τους 12 ορότυπους που είναι κοινοί στα δύο εμβόλια. Για 9 ορότυπους οι τίτλοι OPA έδειξαν να είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι σε αυτούς που έλαβαν Prevenar 13.

Στους ενήλικες ηλικίας 50-59 ετών, οι OPA GMTs και στους 13 ορότυπους του Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των αποκρίσεων του Prevenar 13 σε ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών. Για 9 ορότυπους, οι ανοσολογικές αποκρίσεις σχετίζονταν με την ηλικία, με τους ενήλικες στην ομάδα ηλικιών των 50-59 ετών να δείχνουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες αποκρίσεις από τους ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών.

Σε όλους τους ενήλικες ηλικίας  $\geq 50$  ετών οι οποίοι έλαβαν μία μόνο δόση του Prevenar 13, οι τίτλοι ORA για τον ορότυπο 6A ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι από ότι στους ενήλικες  $\geq 60$  ετών οι οποίοι έλαβαν μία μόνο δόση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου.

Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13, οι τίτλοι ORA είχαν μειωθεί σε σχέση με ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό, ωστόσο οι τίτλοι ORA για όλους τους ορότυπους παρέμειναν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στην έναρξη.

	Επίπεδα ORA GMT στην έναρξη	Επίπεδα ORA GMT ένα χρόνο μετά το Prevenar 13
Ενήλικες ηλικίας 50-59 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο	5 έως 45	20 έως 1234
Ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο	5 έως 37	19 έως 733

Ο Πίνακας 8 δείχνει τους ORA GMTs 1 μήνα μετά τη χορήγηση μίας μόνο δόσης Prevenar 13 σε άτομα ηλικίας 18-49 ετών σε σύγκριση με άτομα ηλικίας 60-64 ετών.

<b>Πίνακας 8: ORA GMTs σε ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών και 60-64 ετών που τους χορηγήθηκε Prevenar 13<sup>α,β</sup></b>				
	<b>18-49 ετών N=836-866</b>	<b>60-64 ετών N=359-404</b>	<b>18-49 ετών σε σχέση με 60-64 ετών</b>	
<b>Ορότυπος</b>	<b>GMT<sup>β</sup></b>	<b>GMT<sup>β</sup></b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI<sup>γ</sup>)</b>
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>α</sup> Η μη κατωτερότητα ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 0,5.  
<sup>β</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 1.  
<sup>γ</sup> Ως διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs) για την αναλογία νοούνται οι αντίστροφοι μετασχηματισμοί ενός διαστήματος εμπιστοσύνης βάσει της κατανομής t (κατανομή «Student») για τη μέση διαφορά των λογαρίθμων των μεγεθών.

Στους ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών, οι ORA GMTs και στους 13 ορότυπους του Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των αποκρίσεων του Prevenar 13 σε ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών.

Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13, οι τίτλοι ORA είχαν μειωθεί σε σύγκριση με ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό, ωστόσο οι τίτλοι ORA για όλους τους ορότυπους παρέμειναν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στην έναρξη.

	Επίπεδα OPA GMT στην έναρξη	Επίπεδα OPA GMT ένα χρόνο μετά το Prevenar 13
Ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο	5 έως 186	23 έως 2948

*Ενήλικες προηγουμένως εμβολιασμένοι με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο*  
Οι ανοσολογικές αποκρίσεις του Prevenar 13 και του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου συγκρίθηκαν σε μία δοκιμή απευθείας σύγκρισης σε ενήλικες ηλικίας  $\geq 70$  ετών, οι οποίοι είχαν λάβει μία μόνο δόση του πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου τουλάχιστον 5 έτη πριν τη μελέτη εμβολιασμού.

Ο πίνακας 9 συγκρίνει τους OPA GMTs, 1 μήνα μετά τη χορήγηση πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε ενήλικες ηλικίας  $\geq 70$  ετών οι οποίοι έλαβαν μία μόνο δόση είτε του Prevenar 13 ή του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου.

<b>Πίνακας 9 - OPA GMTs, σε ενήλικες ηλικίας <math>\geq 70</math> ετών οι οποίοι έλαβαν πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο είτε Prevenar 13 ή 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPSV23)<sup>α,β,γ</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>OPA GMT Prevenar σε Σχέση με PPSV23</b>	
<b>Ορότυπος</b>	<b>OPA GMT</b>	<b>OPA GMT</b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI)</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>α</sup> Η μη-κατωτερότητα ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2 άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 0,5  
<sup>β</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 1.  
<sup>γ</sup> Για τον ορότυπο 6A<sup>†</sup>, ο οποίος είναι μοναδικός στο Prevenar 13, μία στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI για GMR μεγαλύτερη από 2.

Στους ενήλικες που εμβολιάστηκαν με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο τουλάχιστον 5 έτη πριν από την κλινική μελέτη, οι OPA GMTs στο Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των αποκρίσεων στο 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τους 12 κοινούς ορότυπους. Επιπρόσθετα, στη συγκεκριμένη μελέτη είχαν καταδειχθεί στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι OPA GMTs για τους 10 από τους 12 κοινούς ορότυπους. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις για τον ορότυπο 6A ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13 από ότι μετά το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο.

Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13 σε ενήλικες ηλικίας 70 ετών και άνω οι οποίοι εμβολιάστηκαν με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, τουλάχιστον 5 έτη πριν την εισαγωγή στην μελέτη, οι τίτλοι OPA είχαν μειωθεί σε σύγκριση με ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό, ωστόσο οι τίτλοι OPA για όλους τους ορότυπους παρέμειναν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στην έναρξη.

	Επίπεδα OPA GMT στην έναρξη	Επίπεδα OPA GMT ένα χρόνο μετά το Prevenar 13
Ενήλικες ηλικίας $\geq 70$ ετών εμβολιασμένοι με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο τουλάχιστον 5 χρόνια πριν	9 έως 122	18 έως 381

### Ανοσολογικές αποκρίσεις στους Ειδικούς Πληθυσμούς

Άτομα που πάσχουν από τις παθήσεις που περιγράφονται παρακάτω διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονιοκοκκικής νόσου. Η κλινική συσχέτιση των επιπέδων αντισωμάτων που επιτυγχάνονται από το Prevenar 13 σε αυτούς τους ειδικούς πληθυσμούς δεν είναι γνωστή.

#### *Δρεπανοκυτταρική νόσος*

Μία μελέτη ενός σκέλους, ανοικτής θεραπείας στη Γαλλία, την Ιταλία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τις Η.Π.Α., το Λίβανο, την Αίγυπτο και τη Σαουδική Αραβία, κατά την οποία χορηγήθηκαν 2 δόσεις του Prevenar 13 σε διάστημα 6 μηνών ή μία από την άλλη, διεξήχθη σε 158 παιδιά και εφήβους  $\geq 6$  έως  $<18$  ετών με δρεπανοκυτταρική νόσο, τα οποία είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με μία ή περισσότερες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη. Μετά τον πρώτο εμβολιασμό, το Prevenar 13 πέτυχε επίπεδα αντισωμάτων, μετρημένα τόσο κατά IgG GMC όσο και κατά OPA GMT, τα οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από τον εμβολιασμό. Μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που προέκυψαν μετά την πρώτη δόση. Ένα χρόνο μετά τη δεύτερη δόση, τα επίπεδα αντισωμάτων που μετρώνται τόσο με IgG GMC όσο και με OPA GMT ήταν υψηλότερα από τα επίπεδα πριν από την πρώτη δόση του Prevenar 13, με εξαίρεση τα IgG GMC για τους ορότυπους 3 και 5, που ήταν αριθμητικά παρόμοια.

*Πρόσθετα δεδομένα ανοσογονικότητας του Prevenar (7-δύναμο): παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο*  
 Η ανοσογονικότητα του Prevenar μελετήθηκε σε μία ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη σε 49 βρέφη με δρεπανοκυτταρική νόσο. Τα παιδιά εμβολιάστηκαν με Prevenar (3 δόσεις με ένα μήνα διαφορά μεταξύ τους, από την ηλικία των 2 μηνών) και σε 46 από αυτά τα παιδιά χορηγήθηκε επίσης ένα 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στην ηλικία των 15-18 μηνών. Μετά την αρχική ανοσοποίηση, το 95,6 % των παιδιών είχαν επίπεδα αντισωμάτων τουλάχιστον 0,35  $\mu\text{g/ml}$  και για τους επτά ορότυπους που υπάρχουν στο Prevenar. Μία σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στις συγκεντρώσεις των αντισωμάτων έναντι των επτά οροτύπων μετά τον πολυσακχαριδικό εμβολιασμό, υποδεικνύοντας ότι η ανοσολογική μνήμη λειτούργησε επαρκώς.

#### *Λοίμωξη από HIV*

*Παιδιά και ενήλικες που δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο*  
 Τα παιδιά και οι ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV, με  $\text{CD4} \geq 200$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  (μέση τιμή 717,0 κύτταρα/ $\mu\text{L}$ ), ιικό φορτίο  $< 50.000$  αντίγραφα/ $\text{mL}$  (μέση τιμή 2090,0 αντίγραφα/ $\text{mL}$ ), χωρίς ενεργό ασθένεια που σχετίζεται με AIDS, και οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, έλαβαν 3 δόσεις του Prevenar 13. Σύμφωνα με τις γενικές συστάσεις, στη συνέχεια χορηγήθηκε μία άπαξ δόση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου. Τα εμβόλια χορηγήθηκαν ανά διαστήματα 1 μήνα. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις εκτιμήθηκαν σε 259-270 αξιολογήσιμους ασθενείς περίπου 1 μήνα μετά από κάθε δόση εμβολίου. Μετά την πρώτη δόση, το Prevenar 13 πέτυχε επίπεδα αντισωμάτων, μετρημένα τόσο κατά IgG GMC όσο και κατά OPA GMT, τα οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από τον εμβολιασμό. Μετά τη χορήγηση της δεύτερης και τρίτης δόσης του Prevenar 13, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν παρόμοιες ή υψηλότερες από εκείνες που προέκυψαν μετά την πρώτη δόση.

*Ενήλικες που έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο*

Ενήλικες με λοίμωξη από HIV  $\geq 18$  ετών με CD4  $\geq 200$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  (μέση τιμή 609,1 κύτταρα/ $\mu\text{L}$ ) και ιικό φορτίο  $< 50.000$  αντίγραφα/ $\text{mL}$  (μέση τιμή 330,6 αντίγραφα/ $\text{mL}$ ), χωρίς ενεργή νόσο σχετιζόμενη με το AIDS, και οι οποίοι είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη, έλαβαν 3 δόσεις του Prevenar 13, κατά την εγγραφή, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες μετά την πρώτη δόση του Prevenar 13. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις αξιολογήθηκαν σε 231-255 αξιολογήσιμους ασθενείς περίπου 1 μήνα μετά από κάθε δόση του Prevenar 13. Μετά την πρώτη δόση, το Prevenar 13 πέτυχε επίπεδα αντισωμάτων, μετρημένα τόσο κατά IgG GMC όσο και κατά OPA GMT, τα οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από τον εμβολιασμό. Μετά τη χορήγηση της δεύτερης και τρίτης δόσης του Prevenar 13, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν συγκρίσιμες ή υψηλότερες από εκείνες που προέκυψαν μετά την πρώτη δόση. Στη μελέτη, 162 ασθενείς είχαν λάβει μία προηγούμενη δόση του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, 143 ασθενείς είχαν λάβει 2 προηγούμενες δόσεις και 26 ασθενείς περισσότερες από 2 προηγούμενες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου. Οι ασθενείς που έλαβαν δύο ή περισσότερες προηγούμενες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου παρουσίασαν παρόμοια ανοσολογική απόκριση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μία μόνο προηγούμενη δόση.

*Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων*

Τα παιδιά και οι ενήλικες με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) ηλικίας  $\geq 2$  ετών με πλήρη αιματολογική ύφεση της υποκείμενης νόσου ή με πολύ καλή μερική ύφεση σε περίπτωση λεμφώματος και μυελώματος έλαβαν τρεις δόσεις του Prevenar 13 με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Η πρώτη δόση χορηγήθηκε 3 έως 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση HSCT. Μία τέταρτη (αναμνηστική) δόση του Prevenar 13 χορηγήθηκε 6 μήνες μετά την τρίτη δόση. Σύμφωνα με τις γενικές συστάσεις, μία άπαξ δόση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου χορηγήθηκε 1 μήνα μετά την τέταρτη δόση του Prevenar 13. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις, όπως μετρήθηκαν μέσω IgG GMC, εκτιμήθηκαν σε 168-211 αξιολογήσιμους ασθενείς περίπου 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό. Το Prevenar 13 πέτυχε αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων μετά από κάθε δόση του Prevenar 13. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις μετά την τέταρτη δόση του Prevenar 13 ήταν σημαντικά αυξημένες για όλους τους ορότυπους σε σύγκριση με το διάστημα μετά την τρίτη δόση. Οι τίτλοι λειτουργικών αντισωμάτων (τίτλοι OPA) δεν μετρήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μονής δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοπικής ανοχής και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Ηλεκτρικό οξύ  
Πολυσορβικό 80  
Υδωρ για ενέσιμα

Για τα ανοσοεπιχειρήματα, βλ. παράγραφο 2.



## **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

0,5 ml ενέσιμου εναιωρήματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με γκρι πώμα εισχώρησης από καουτσούκ χλωροβουτυλίου χωρίς λάτεξ και σφραγισμένο με αποσπώμενη (flip-off) σφράγιση αλουμινίου και αποσπώμενο (flip-off) πώμα πολυπροπυλενίου.

Συσκευασίες του 1 και των 5, 10, 25 και 50 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κατά τη φύλαξη, μπορεί να παρατηρηθεί λευκό ίζημα και διαυγές υπερκείμενο υγρό. Αυτό δεν αποτελεί ένδειξη αλλοίωσης.

Το εμβόλιο πρέπει να ανακινείται καλά για να λαμβάνεται ένα ομοιογενές λευκό εναιώρημα και πριν τη χορήγηση να εξετάζεται οπτικά για τυχόν σωματίδια και/ή μεταβολή της φυσικής όψης. Μην το χρησιμοποιείτε εάν το περιεχόμενο διαφέρει από το αναμενόμενο.

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Δεκεμβρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο)

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 δόση (0,5 ml) περιέχει:

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

<sup>1</sup>Συζευγμένο με την CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα, προσροφημένο σε φωσφορικό αργίλιο.

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου 32 µg CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα και 0,125 mg αργίλιο.

### Έκδοχα με γνωστή δράση:

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Αυτή είναι μια συσκευασία πολλαπλών δόσεων. Βλέπε παράγραφο 6.5 για τον αριθμό των δόσεων ανά περιέκτη.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο εναιώρημα σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων (4 δόσεις). Το εμβόλιο είναι ένα ομοιογενές λευκό εναιώρημα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου, της πνευμονίας και της οξείας μέσης ωτίτιδας που προκαλούνται από το *Streptococcus pneumoniae* σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας από 6 εβδομάδων έως 17 ετών.

Ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της διεισδυτικής νόσου και της πνευμονίας που προκαλούνται από το *Streptococcus pneumoniae*, σε ενήλικες  $\geq 18$  ετών και στους ηλικιωμένους.

Βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1 για πληροφορίες σχετικά με την προστασία έναντι συγκεκριμένων πνευμονιοκοκκικών οροτύπων.

Η χρήση του Prevenar 13 πρέπει να καθορίζεται με βάση τις επίσημες συστάσεις, λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο της διεισδυτικής νόσου και της πνευμονίας στις διάφορες ηλικιακές ομάδες, υποκείμενες συνοσηρότητες όπως και τη διακύμανση στην επιδημιολογία των οροτύπων στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Τα σχήματα ανοσοποίησης για το Prevenar 13 πρέπει να βασίζονται σε επίσημες συστάσεις.

##### Δοσολογία

##### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Συνιστάται, βρέφη που λαμβάνουν μία πρώτη δόση Prevenar 13 να ολοκληρώνουν τον εμβολιασμό με Prevenar 13.

##### Βρέφη ηλικίας 6 εβδομάδων-6 μηνών

###### *Σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων*

Το συνιστώμενο σχήμα εμβολιασμού αποτελείται από τέσσερις δόσεις, 0,5 ml η κάθε μία. Η αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη αποτελείται από τρεις δόσεις, με την πρώτη δόση να δίνεται συνήθως σε ηλικία 2 μηνών και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί το νωρίτερο στην ηλικία των έξι εβδομάδων. Η τέταρτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών.

###### *Σειρά αρχικής ανοσοποίησης δύο δόσεων*

Εναλλακτικά, όταν το Prevenar 13 χορηγείται ως μέρος ενός τακτικού προγράμματος εμβολιασμού για βρέφη, ενδέχεται να χορηγηθεί ένα σχήμα τριών δόσεων, 0,5 ml η κάθε μία. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των 2 μηνών με τη δεύτερη δόση μετά από 2 μήνες. Η τρίτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών (βλ. παράγραφο 5.1).

##### Πρόωρα βρέφη (< 37 εβδομάδες κύησης)

Στα πρόωρα βρέφη, η συνιστώμενη σειρά ανοσοποίησης αποτελείται από τέσσερις δόσεις, 0,5 ml η καθεμία. Η αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη αποτελείται από τρεις δόσεις, με την πρώτη δόση να δίνεται σε ηλικία 2 μηνών και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Η πρώτη δόση μπορεί να χορηγηθεί το νωρίτερο στην ηλικία των έξι εβδομάδων. Η τέταρτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

##### Μη εμβολιασμένα βρέφη και παιδιά ηλικίας ≥ 7 μηνών

###### *Βρέφη ηλικίας 7-11 μηνών*

Δύο δόσεις, 0,5 ml η κάθε μία, με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Μία τρίτη δόση συνιστάται στο δεύτερο έτος της ζωής.

###### *Παιδιά ηλικίας 12-23 μηνών*

Δύο δόσεις, 0,5 ml η κάθε μία, με διάστημα τουλάχιστον 2 μηνών μεταξύ των δόσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

###### *Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 2-17 ετών*

Μία μόνο δόση των 0,5 ml.

##### Σχήμα εμβολιασμού με Prevenar 13 σε βρέφη και παιδιά προηγουμένως εμβολιασμένα με Prevenar (7-δύναμο) (ορότυπους 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F και 23F του *Streptococcus pneumoniae*)

Το Prevenar 13 περιέχει τους ίδιους 7 ορότυπους που περιέχονται στο Prevenar, χρησιμοποιώντας την ίδια πρωτεΐνη-φορέα CRM<sub>197</sub>.

Βρέφη και παιδιά τα οποία ξεκίνησαν εμβολιασμό με Prevenar μπορεί να λάβουν Prevenar 13 σε οποιοδήποτε στάδιο στο σχήμα εμβολιασμού.

#### *Νεαρά παιδιά (12-59 μηνών) πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο)*

Νεαρά παιδιά τα οποία θεωρούνται πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο) θα πρέπει να λάβουν μία δόση Prevenar 13 των 0,5 ml, προκειμένου να προκληθούν ανοσολογικές αποκρίσεις στους 6 πρόσθετους ορότυπους. Η δόση αυτή του Prevenar 13 θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την τελική δόση του Prevenar (7-δύναμο) (βλ. παράγραφο 5.1).

#### *Παιδιά και έφηβοι 5-17 ετών*

Παιδιά ηλικίας 5 έως 17 ετών μπορεί να λάβουν μία μόνο δόση του Prevenar 13 εάν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με μία ή περισσότερες δόσεις του Prevenar. Η δόση αυτή του Prevenar 13 θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την τελική δόση του Prevenar (7-δύναμο) (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Ενήλικες ≥ 18 ετών και ηλικιωμένοι

Μία μόνο δόση.

Η ανάγκη για επανεμβολιασμό με μία επακόλουθη δόση του Prevenar 13 δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ανεξάρτητα από την προηγούμενη κατάσταση εμβολιασμού για τον πνευμονιόκοκκο, εάν η χρήση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου κρίνεται απαραίτητη, το Prevenar 13 θα πρέπει να χορηγείται πρώτο (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### Ειδικοί Πληθυσμοί

Άτομα που παρουσιάζουν υποκείμενες καταστάσεις οι οποίες τα προδιαθέτουν για εμφάνιση διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου (όπως δρεπανοκυτταρική νόσο ή λοίμωξη από HIV), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως με μία ή περισσότερες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, μπορούν να λάβουν τουλάχιστον μία δόση του Prevenar 13 (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε άτομα με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (haematopoietic stem cell transplant - HSCT), η συνιστώμενη σειρά ανοσοποίησης αποτελείται από τέσσερις δόσεις Prevenar 13, η καθεμία από 0,5 ml. Η αρχική σειρά ανοσοποίησης αποτελείται από τρεις δόσεις, με την πρώτη δόση να χορηγείται 3 έως 6 μήνες μετά την πραγματοποίηση της HSCT και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Μία τέταρτη (αναμνηστική) δόση συνιστάται 6 μήνες μετά την τρίτη δόση (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Τρόπος χορήγησης

Το εμβόλιο πρέπει να χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση. Προτιμώμενες περιοχές είναι η προσθιοπλάγια περιοχή του μηρού (έξω πλατύς μηριαίος μυς) στα βρέφη ή ο δελτοειδής μυς στο άνω τμήμα του βραχίονα στα παιδιά και τους ενήλικες.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή στη διφθεριτική ανατοξίνη.

Όπως και με τα άλλα εμβόλια, η χορήγηση του Prevenar 13 θα πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα που υποφέρουν από οξεία, σοβαρή εμπύρετη νόσο. Ωστόσο, η παρουσία μίας ελάσσονος λοίμωξης, όπως ένα κρυολόγημα, δεν θα πρέπει να οδηγεί σε αναβολή του εμβολιασμού.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Prevenar 13 δεν πρέπει να χορηγείται ενδαγγειακά.

Όπως με όλα τα ενέσιμα εμβόλια, πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη η κατάλληλη ιατρική θεραπεία και επίβλεψη κατά τη σπάνια περίπτωση ενός αναφυλακτικού επεισοδίου μετά από τη χορήγηση του εμβολίου.

Αυτό το εμβόλιο δεν πρέπει να χορηγείται ως μία ενδομυϊκή ένεση σε άτομα με θρομβοπενία ή άλλη διαταραχή της πήξης του αίματος που μπορεί να συνιστά αντένδειξη για ενδομυϊκή ένεση, αλλά μπορεί να χορηγείται υποδορίως εάν το δυνητικό όφελος αντισταθμίζει ξεκάθαρα τους κινδύνους (βλέπε παράγραφο 5.1).

Το Prevenar 13 θα προστατεύει μόνο από τους ορότυπους του *Streptococcus pneumoniae* που περιέχονται στο εμβόλιο και δε θα προστατεύει από άλλους μικροοργανισμούς που προκαλούν διεισδυτική νόσο, πνευμονία ή μέση ωτίτιδα. Όπως με κάθε εμβόλιο, το Prevenar 13 ενδέχεται να μην προστατεύει από την πνευμονιοκοκκική νόσο όλα τα άτομα στα οποία χορηγείται. Για τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία στη χώρα σας, συμβουλευθείτε τον αρμόδιο εθνικό οργανισμό.

Άτομα με διαταραχή στην ανοσολογική απόκριση, είτε οφειλόμενη σε χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, γενετική ανωμαλία, λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή άλλες αιτίες, μπορεί να έχουν μειωμένη αντισωματική απάντηση στην ενεργητική ανοσοποίηση.

Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και ανοσογονικότητας για περιορισμένο αριθμό ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία ασφάλειας και ανοσογονικότητας για το Prevenar 13 σε άτομα άλλων ειδικών ανοσοκατεσταλμένων ομάδων (π.χ. με κακοήθειες ή νεφρωσικό σύνδρομο) και ο εμβολιασμός θα πρέπει να αξιολογείται ανά ασθενή.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

##### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Σε κλινικές μελέτες, το Prevenar 13 προκάλεσε μία ανοσολογική ανταπόκριση σε όλους τους 13 ορότυπους που περιλαμβάνονται στο εμβόλιο. Η ανοσολογική απόκριση για τον ορότυπο 3 μετά την αναμνηστική δόση δεν ήταν αυξημένη πάνω από τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν μετά την αρχική σειρά εμβολιασμού σε βρέφη· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την πρόκληση ανοσοποιητικής μνήμης έναντι του ορότυπου 3 είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.1).

Τα ποσοστά των συμμετεχόντων που ανταποκρίθηκαν με επαρκή επαγωγή λειτουργικών αντισωμάτων (τίτλοι OPA  $\geq$  1:8) στους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν υψηλά. Ωστόσο, οι γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) ήταν χαμηλότεροι έναντι κάθε ενός από τους υπόλοιπους πρόσθετους ορότυπους του εμβολίου· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την προστατευτική δραστηριότητα είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.1).

Περιορισμένα στοιχεία έχουν δείξει ότι το 7-δύναμο Prevenar (σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων) επάγει αποδεκτή ανοσολογική απάντηση σε βρέφη με δρεπανοκυτταρική νόσο με ένα προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ομάδες μη υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιά νεότερα των 2 ετών πρέπει να λάβουν το κατάλληλο για την ηλικία τους σχήμα εμβολιασμού με Prevenar 13 (βλ. παράγραφο 4.2). Η χρήση του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου δεν αντικαθιστά τη χρήση του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε παιδιά ηλικίας  $\geq$  2 ετών με καταστάσεις που τα προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικής νόσου οφειλόμενης σε *Streptococcus pneumoniae* (όπως δρεπανοκυτταρική νόσο, ασπληνία, λοίμωξη με

HIV, χρόνια νόσο ή ανοσοκαταστολή). Οποτεδήποτε συστήνεται, παιδιά σε κίνδυνο ηλικίας  $\geq 24$  μηνών που έχουν ανοσοποιηθεί αρχικά με Prevenar 13, θα πρέπει να λαμβάνουν 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο. Το διάστημα μεταξύ του 13-δύναμου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (Prevenar 13) και του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου δεν πρέπει να είναι μικρότερο των 8 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδεικνύουν εάν η χορήγηση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου σε παιδιά που δεν είχαν ή είχαν ανοσοποιηθεί με Prevenar 13, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανταπόκριση σε επόμενες δόσεις του Prevenar 13.

Κατά τη χορήγηση της αρχικής σειράς ανοσοποίησης σε ιδιαίτερος πρόωρα βρέφη (διάρκεια κύησης  $\leq 28$  εβδομάδες), θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο πιθανός κίνδυνος άπνοιας και η ανάγκη παρακολούθησης της αναπνευστικής λειτουργίας για 48-72 ώρες, και ιδιαίτερα για τα βρέφη με προηγούμενο ιστορικό αναπνευστικής ανωριμότητας. Δεδομένου ότι το όφελος του εμβολιασμού σε αυτή την ομάδα βρεφών είναι υψηλό, ο εμβολιασμός δε θα πρέπει να αναστέλλεται ή να καθυστερεί.

Για ορότυπους του εμβολίου, η προστασία έναντι της μέσης ωτίτιδας αναμένεται να είναι μικρότερη από την προστασία έναντι της διεισδυτικής νόσου. Επειδή η μέση ωτίτιδα προκαλείται από πολλούς μικροοργανισμούς εκτός των πνευμονιοκοκκικών ορότυπων που περιέχονται στο εμβόλιο, η προστασία από μέση ωτίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας αναμένεται να είναι μικρή (βλ. παράγραφο 5.1).

Όταν το Prevenar 13 χορηγείται ταυτόχρονα με το Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), τα ποσοστά των εμπύρετων αντιδράσεων είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν με την ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar (7-δύναμο) και του Infanrix hexa (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκαν αυξημένα ποσοστά αναφοράς σπασμών (με ή χωρίς πυρετό) και υποτονικού υποαντιδραστικού επεισοδίου (HHE) με ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar 13 και του Infanrix hexa (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αντιπυρετική θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας για τα παιδιά με διαταραχές με σπασμούς ή με ιστορικό πυρετικών σπασμών και για όλα τα παιδιά που παίρνουν Prevenar 13 ταυτόχρονα με εμβόλια που περιέχουν ολόκληρα κύτταρα κοκκότη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### **Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών**

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα εμβόλια, είτε ως μονοδύναμα είτε ως συνδυασμένα εμβόλια: διφθερίτιδας, τετάνου, ακυτταρικό ή ολοκυτταρικό εμβόλιο κοκκότη, *Haemophilus influenzae* τύπου b, αδρανοποιημένο εμβόλιο έναντι της πολιομυελίτιδας, ηπατίτιδας B (βλ. παράγραφο 4.4 για καθοδήγηση σχετικά με το Infanrix hexa), μηνιγγιτιδοκοκκικού ορότυπου ομάδας C, ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμοβλογιάς και εμβόλιο ροταϊού.

Το Prevenar 13 μπορεί επίσης να χορηγείται ταυτόχρονα με το πολυσακχαριδικό μηνιγγιτιδοκοκκικό εμβόλιο για τους ορότυπους A, C, W και Y που είναι συζευγμένο με τοξοειδές του τετάνου, σε ηλικία μεταξύ 12-23 μηνών, σε παιδιά που έχουν ανοσοποιηθεί επαρκώς με Prevenar 13 (σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις).

Δεδομένα από μία κλινική μελέτη μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, για την εκτίμηση της επίπτωσης της προφυλακτικής χρήσης αντιπυρετικών (ιβουπροφαίνης και παρακεταμόλης) στην ανοσολογική απόκριση στο Prevenar 13, υποδεικνύουν ότι η χορήγηση παρακεταμόλης ταυτόχρονα ή εντός της ίδιας ημέρας του εμβολιασμού, ενδέχεται να μειώσει την ανοσολογική απόκριση στο Prevenar 13 μετά τη βρεφική σειρά ανοσοποίησης. Οι αποκρίσεις στην αναμνηστική δόση που χορηγείται στους 12 μήνες δεν επηρεάστηκαν. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη.

#### Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με άλλα εμβόλια.

#### Ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με άλλα εμβόλια.

#### Ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγείται ταυτόχρονα με το εποχικό τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV).

Σε δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες ηλικίας 50-59 ετών και 65 ετών και άνω, έχει καταδειχθεί ότι το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV). Οι αποκρίσεις και στα 3 αντιγόνα του (TIV) ήταν συγκρίσιμες κατά τη χορήγηση TIV μόνο είτε ταυτόχρονα με το Prevenar 13.

Όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το TIV, οι ανοσολογικές αποκρίσεις του Prevenar 13 ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε μακροπρόθεσμη επίδραση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων αντισωμάτων.

Σε μια τρίτη μελέτη σε ενήλικες ηλικίας 50-93 ετών, καταδείχθηκε ότι το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με το εποχικό τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (QIV). Όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το QIV, οι ανοσολογικές αποκρίσεις και στα τέσσερα στελέχη του QIV δεν ήταν κατώτερες σε σύγκριση με τη χορήγηση QIV μόνο.

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στο Prevenar 13 δεν ήταν κατώτερες όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το QIV σε σύγκριση με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο. Όπως ισχύει με την ταυτόχρονη χορήγηση με τριδύναμο εμβόλια, οι ανοσολογικές αποκρίσεις σε κάποιους από τους πνευμονιοκοκκικούς οροτύπους ήταν χαμηλότερες όταν τα δύο εμβόλια χορηγήθηκαν ταυτόχρονα.

Η ταυτόχρονη χρήση με άλλα εμβόλια δεν έχει ερευνηθεί.

Διαφορετικά ενέσιμα εμβόλια πρέπει πάντα να χορηγούνται σε διαφορετικά σημεία εμβολιασμού.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Prevenar 13 με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο δεν έχει μελετηθεί. Σε κλινικές μελέτες στις οποίες το Prevenar 13 χορηγήθηκε 1 χρόνο μετά το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν χαμηλότερες για όλους τους ορότυπους σε σύγκριση με τη χορήγηση του Prevenar 13 σε άτομα που δεν είχαν προηγουμένως ανοσοποιηθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Η κλινική σημασία αυτής της διαφοράς είναι άγνωστη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του συζευγμένου 13-δύναμου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε έγκυες γυναίκες. Συνεπώς η χρήση του Prevenar 13 θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το συζευγμένο 13-δύναμο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.



## Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις σε σχέση με τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Prevenar 13 δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ορισμένες από τις επιδράσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες» ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η ανάλυση των ποσοστών αναφοράς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου υποδεικνύει έναν πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών, με ή χωρίς πυρετό, και ΗΗΕ όταν συγκρίθηκαν ομάδες που ανέφεραν χρήση του Prevenar 13 με το Infanrix hexa με εκείνες που ανέφεραν χρήση μόνο του Prevenar 13.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου για όλες τις ηλικιακές ομάδες, αναγράφονται σε αυτή την παράγραφο ανά κατηγορία οργανικού συστήματος σε φθίνουσα σειρά συχνότητας και σοβαρότητας. Η συχνότητα καθορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών

Η ασφάλεια του εμβολίου αξιολογήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου 14.267 δόσεις χορηγήθηκαν σε 4.429 υγιή βρέφη από την ηλικία των 6 εβδομάδων στον πρώτο εμβολιασμό και ηλικίας 11-16 μηνών στην αναμνηστική δόση. Σε όλες τις μελέτες σε βρέφη, το Prevenar 13 συγχορηγήθηκε με καθιερωμένα παιδιατρικά εμβόλια (βλ. παράγραφο 4.5).

Επίσης αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 354 προηγουμένως μη εμβολιασμένα παιδιά (ηλικίας από 7 μηνών έως 5 χρονών).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών ήταν αντιδράσεις στο σημείο εμβολιασμού, πυρετός, ευερεθιστότητα, μειωμένη όρεξη, και αυξημένος και/ή μειωμένος ύπνος.

Σε μία κλινική μελέτη σε βρέφη που εμβολιάστηκαν τον 2<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> και 4<sup>ο</sup> μήνα της ηλικίας τους, αναφέρθηκε πυρετός  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  σε υψηλότερο ποσοστό μεταξύ των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) ταυτόχρονα με Infanrix hexa (28,3% έως 42,3%) σε σχέση με βρέφη που έλαβαν μόνο Infanrix hexa (15,6% έως 23,1%). Μετά από μία αναμνηστική δόση σε ηλικία 12 έως 15 μηνών, αναφέρθηκε πυρετός  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  στο 50,0 % των βρεφών που έλαβαν Prevenar (7-δύναμο) και Infanrix hexa ταυτόχρονα, σε σύγκριση με 33,6% των βρεφών που έλαβαν Infanrix hexa μόνο. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κυρίως μέτριες (μικρότερες ή ίσες με  $39^{\circ}\text{C}$ ) και παροδικές.

Μία αύξηση των αντιδράσεων στο σημείο εμβολιασμού αναφέρθηκε σε παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 12 μηνών συγκρινόμενα με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε βρέφη κατά τη διάρκεια της αρχικής σειράς ανοσοποίησης με Prevenar 13.

#### *Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες*

Σε κλινικές μελέτες, το προφίλ ασφαλείας του Prevenar 13 ήταν παρόμοιο με αυτό του Prevenar. Οι ακόλουθες συχνότητες βασίζονται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Σπάνιες: Αντίδραση υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Όχι συχνές: Σπασμοί (συμπεριλαμβανομένων των πυρετικών σπασμών)

Σπάνιες: Υποτονικό-υποαντιδραστικό επεισόδιο

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη

Συχνές: Έμετος, διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: Εξάνθημα

Όχι συχνές: Κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: Πυρεξία, ευερεθιστότητα, κάθε ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαισθησία, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου  
Ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο 2,5 cm-7,0 cm (μετά την αναμνηστική δόση και σε μεγαλύτερα παιδιά [ηλικίας 2 έως 5 ετών])

Συχνές: Πυρεξία > 39°C, δυσκολία στην κίνηση στο σημείο εμβολιασμού (λόγω πόνου), ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού ή σκλήρυνση/πρήξιμο 2,5 cm-7,0 cm (μετά τη βρεφική σειρά ανοσοποίησης)

Όχι συχνές: Ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο > 7,0 cm, κλάμα

Πρόσθετες πληροφορίες σε ειδικούς πληθυσμούς:

Απνοια σε ιδιαίτερος πρόωρα βρέφη (διάρκεια κύησης ≤ 28 εβδομάδες) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών

Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 592 παιδιά (294 παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών τα οποία είχαν προηγουμένως ανοσοποιηθεί με μία τουλάχιστον δόση του Prevenar και 298 παιδιά ηλικίας 10 έως 17 ετών τα οποία δεν είχαν λάβει πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: Κεφαλαλγίες

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη

Συχνές: Έμετος, διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: Εξάνθημα, κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: Ευερεθιστότητα, κάθε ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο ή άλγος/ευαισθησία, υπνηλία, πτωχή ποιότητα ύπνου, ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού (συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην κίνηση)

Συχνές: Πυρεξία

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν προηγουμένως παρατηρηθεί σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών μπορεί επίσης να σχετίζονται και με αυτή την ηλικιακή ομάδα αλλά δεν παρατηρήθηκαν στη μελέτη αυτή πιθανόν λόγω του μικρού μεγέθους δείγματος.

#### Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς

Τα παιδιά και οι έφηβοι με δρεπανοκυτταρική νόσο, λοίμωξη από HIV ή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων παρουσιάζουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση τις κεφαλαλγίες, τον έμετο, τη διάρροια, την πυρεξία, την κόπωση, την αρθραλγία και τη μυαλγία, η εμφάνιση των οποίων ήταν πολύ συχνή.

#### Ενήλικες ≥18 ετών και ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια εκτιμήθηκε σε 7 κλινικές μελέτες που συμπεριλάμβαναν 91.593 ενήλικες ηλικίας από 18 έως 101 ετών. Το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε 48.806 ενήλικες: 2.616 (5,4 %) ηλικίας 50 έως 64 ετών και 45.291 (92,8 %) ηλικίας 65 ετών και άνω. Η μία από τις 7 μελέτες συμπεριλάμβανε ομάδα ενηλίκων (n=899) ηλικίας 18 έως 49 ετών που έλαβαν Prevenar 13 και δεν είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο. Από αυτούς που έλαβαν Prevenar 13, 1.916 ενήλικες είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο τουλάχιστον 3 χρόνια πριν από τη μελέτη εμβολιασμού και 46.890 ήταν ανεμβολίαστοι με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο.

Τάση μικρότερης συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών συνδέθηκε με άτομα μεγαλύτερης ηλικίας: ενήλικες ηλικίας > 65 ετών (ανεξάρτητα από προηγούμενη κατάσταση εμβολιασμού για πνευμονιόκοκκο) ανέφεραν γενικότερα λιγότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους νεότερους ενήλικες, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά πιο συχνές στους πιο νέους ενήλικες, ηλικίας 18 έως 29 ετών.

Συνολικά, οι κατηγορίες συχνότητας ήταν παρόμοιες για όλες τις ηλικιακές ομάδες, με εξαίρεση τον έμετο, ο οποίος ήταν πολύ συχνός ( $\geq 1/10$ ) στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών και συχνός ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες, ενώ η πυρεξία ήταν πολύ συχνή στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών και συχνή σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Οξύ άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού και έντονος περιορισμός της κίνησης του βραχίονα ήταν πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών και συχνές σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες.

#### *Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές μελέτες*

Τοπικές αντιδράσεις και συστηματικά συμβάματα καταγράφηκαν καθημερινά μετά από κάθε εμβολιασμό για 14 ημέρες σε 6 μελέτες και για 7 ημέρες στην εναπομένουσα μελέτη. Οι ακόλουθες συχνότητες βασίζονται στις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αξιολογήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Prevenar 13 σε ενήλικες:

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Πολύ συχνές: Μειωμένη όρεξη

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγίες

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές: Διάρροια, έμετος (σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 49 ετών)

Συχνές: Έμετος (σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω)

Όχι συχνές: Ναυτία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Όχι συχνές: Αντίδραση υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος προσώπου, δύσπνοιας, βρογχόσπασμου

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύ συχνές: Εξάνθημα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Πολύ συχνές: Ρίγη, κόπωση, ερύθημα στο σημείο εμβολιασμού, σκλήρυνση/πρήξιμο στο σημείο εμβολιασμού, άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού (οξύ άλγος/ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού πολύ συχνό σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών), περιορισμός της κίνησης του βραχίονα (έντονος περιορισμός της κίνησης του βραχίονα πολύ συχνός σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 39 ετών)

Συχνές: Πυρεξία (πολύ συχνή σε ενήλικες ηλικίας 18 έως 29 ετών)

Όχι συχνές: Λεμφαδενοπάθεια εντοπισμένη στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Πολύ συχνές: Αρθραλγία, μυαλγία

Συνολικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε σε ενήλικες που είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.

Επιπλέον πληροφορίες για τους ειδικούς πληθυσμούς

Οι ενήλικες με λοίμωξη από HIV έχουν παρόμοιες συχνότητες ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρεξία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές και τη ναυτία που ήταν συχνή.

Οι ενήλικες με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έχουν παρόμοιες συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων, με εξαίρεση την πυρεξία και τον έμετο που ήταν πολύ συχνές.

Μεγαλύτερη συχνότητα σε ορισμένες αναμενόμενες συστηματικές αντιδράσεις παρατηρήθηκε όταν το Prevenar 13 χορηγήθηκε ταυτόχρονα με το τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης (TIV) συγκριτικά με τη χορήγηση TIV μόνο (κεφαλαλγία, ρίγη, εξάνθημα, μειωμένη όρεξη, αρθραλγία και μυαλγία) ή με τη χορήγηση Prevenar 13 μόνο (κεφαλαλγία, κόπωση, ρίγη, μειωμένη όρεξη και αρθραλγία).

*Ανεπιθύμητες αντιδράσεις του Prevenar 13 που βασίζονται στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία*

Οι ακόλουθες θεωρούνται ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις του Prevenar 13. Καθώς οι αντιδράσεις αυτές προήλθαν από αυθόρμητες αναφορές, οι συχνότητες δεν μπορούσαν να καθοριστούν και ως εκ τούτου θεωρούνται ως μη γνωστές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Λεμφαδενοπάθεια (εντοπίζεται στην περιοχή του σημείου εμβολιασμού)

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας, αγγειοοίδημα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Πολύμορφο ερύθημα

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Κνίδωση στο σημείο εμβολιασμού, δερματίτιδα στο σημείο εμβολιασμού, κνησμός στο σημείο εμβολιασμού, έξαψη

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε βρέφη και παιδιά, έχουν υπάρξει περιπτώσεις υπερδοσολογίας με Prevenar 13 οριζόμενες ως επακόλουθες δόσεις που χορηγήθηκαν συντομότερα από τη σύσταση σε σχέση με την προηγούμενη δόση. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σχετικά με υπερδοσολογία είναι σε συμφωνία με αυτές που έχουν αναφερθεί σε δόσεις που χορηγήθηκαν με τα συνιστώμενα παιδιατρικά σχήματα για το Prevenar 13.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εμβόλια, πνευμονιοκοκκικά εμβόλια, κωδικός ATC: J07AL02

Το Prevenar 13 περιέχει τους 7 πολυσακχαρίτες της κάψας του πνευμονιόκοκκου που βρίσκονται στο Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) συν 6 πρόσθετους πολυσακχαρίτες (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) όλους συζευγμένους με την πρωτεΐνη-φορέα CRM<sub>197</sub>.

#### Φορτίο της νόσου

*Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών*

Βάσει της παρακολούθησης των οροτύπων στην Ευρώπη που πραγματοποιήθηκε πριν την εισαγωγή του Prevenar, το Prevenar 13 υπολογίζεται ότι καλύπτει το 73-100 % (ανάλογα με τη χώρα) των οροτύπων που προκαλούν ΔΠΝ (διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο) σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 5 ετών. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, οι ορότυποι 1, 3, 5, 6A, 7F, και 19A υπολογίζεται ότι ευθύνονται για το 15,6 % έως 59,7 % της διεισδυτικής νόσου, ανάλογα τη χώρα, τη χρονική περίοδο της μελέτης, και τη χρήση του Prevenar.

Η οξεία μέση ωτίτιδα (ΟΜΩ) είναι μία συχνή νόσος της παιδικής ηλικίας με διάφορες αιτιολογίες. Τα βακτήρια μπορεί να ευθύνονται για το 60-70 % των κλινικών επεισοδίων της ΟΜΩ. Ο *S. pneumoniae* είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες για ΟΜΩ παγκοσμίως.

Το Prevenar 13 υπολογίζεται ότι καλύπτει πάνω από το 90 % των οροτύπων που προκαλούν ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά περιστατικά ΔΠΝ.

*Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 έως 17 ετών*

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών, η επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής νόσου είναι χαμηλή, ωστόσο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νοσηρότητας και θνησιμότητας σε περιπτώσεις με υποκείμενες συνοσηρότητες.

*Ενήλικες ≥ 18 ετών και ηλικιωμένοι*

Η πνευμονία είναι η πιο συχνή κλινική εκδήλωση της πνευμονιοκοκκικής νόσου σε ενήλικες.

Η αναφερόμενη επίπτωση της πνευμονίας της κοινότητας (ΠΚ) και της ΔΠΝ στην Ευρώπη διαφέρει ανά χώρα, αυξάνει με την ηλικία μετά τα 50 έτη και είναι υψηλότερη σε άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών. Ο *S. pneumoniae* είναι η πιο συχνή αιτία ΠΚ και εκτιμάται ότι ευθύνεται περίπου για το 30% του συνόλου των περιστατικών ΠΚ που απαιτούν εισαγωγή ενηλίκων στο νοσοκομείο σε αναπτυγμένες χώρες.

Η βακτηριακή πνευμονία (περίπου το 80% των περιστατικών ΔΠΝ σε ενήλικες), η βακτηριαμία χωρίς εστία και η μηνιγγίτιδα είναι οι πιο συχνές εκδηλώσεις της ΔΠΝ σε ενήλικες. Βάσει των δεδομένων επιδημιολογικής επιτήρησης μετά την εισαγωγή του Prevenar αλλά πριν από την εισαγωγή του Prevenar 13 σε προγράμματα εμβολιασμών παιδιών, οι πνευμονιοκοκκικοί ορότυποι που περιέχονται στο Prevenar 13 μπορεί να ευθύνονται για τουλάχιστον το 50 – 76% (ανάλογα με τη χώρα) της ΔΠΝ σε ενήλικες.

Ο κίνδυνος ΠΚ και ΔΠΝ σε ενήλικες αυξάνει επίσης με χρόνιες, υποκείμενες ιατρικές καταστάσεις και συγκεκριμένα, την ανατομική ή λειτουργική ασπληνία, τον σακχαρώδη διαβήτη, το άσθμα, τη χρόνια καρδιαγγειακή, πνευμονική, νεφρική ή ηπατική νόσο και είναι υψηλότερος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, για παράδειγμα, σε ασθενείς με κακοήθεις αιματολογικές νόσους ή λοίμωξη από HIV.

#### Κλινικές Μελέτες Ανοσογονικότητας του Prevenar 13 σε βρέφη, παιδιά και εφήβους

Η προστατευτική δραστηριότητα του Prevenar 13 έναντι της ΔΠΝ δεν έχει μελετηθεί. Όπως έχει συστήσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) η αξιολόγηση της πιθανής δραστηριότητας έναντι της ΔΠΝ σε βρέφη και νεαρά παιδιά έχει βασισθεί σε μία σύγκριση των ανοσολογικών αποκρίσεων στους επτά ορότυπους που είναι κοινοί στο Prevenar 13 και το Prevenar, για τους οποίους έχει αποδειχθεί προστατευτική δραστηριότητα (για τη δραστηριότητα του Prevenar (7-δύναμου) σε βρέφη και παιδιά, βλέπε παρακάτω). Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στους πρόσθετους 6 ορότυπους μετρήθηκαν επίσης.

#### Μελέτη για το Prevenar 13 που περιέχει το συντηρητικό 2-φαινοξυαιθανόλη (2-PE):

Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα+ του Prevenar 13 που περιέχει το συντηρητικό 2-PE (παρουσιάζεται σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων) που χορηγήθηκε σε υγιή βρέφη ηλικίας 8, 12 και 16 εβδομάδων συγκρίθηκαν με αυτές του Prevenar 13 χωρίς πρόσθετο συντηρητικό (250 βρέφη ανά ομάδα).

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στον πνευμονιόκοκκο συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας κριτήρια μη κατωτερότητας, συμπεριλαμβανομένων του ποσοστού των συμμετεχόντων με επίπεδο αντι-πολυσακχαριδικών αντισωμάτων έναντι ειδικών οροτύπων IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  και της σύγκρισης των γεωμετρικών μέσων συγκεντρώσεων IgG (GMCs), ένα μήνα μετά τη σειρά ανοσοποίησης των βρεφών. Επιπλέον, συγκρίθηκαν οι OPA GMTs μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν Prevenar 13 με ή χωρίς 2-PE.

Καταδείχθηκε μη κατωτερότητα για το ποσοστό των συμμετεχόντων που έφτασαν μια συγκέντρωση IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  και για τους 13 ορότυπους (το χαμηλότερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης [CI] 97,5 % για τη διαφορά στο ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν στα 0,35  $\mu\text{g/ml}$  μεταξύ των ομάδων ήταν  $>-10$  %). Επιπλέον, και οι 13 ορότυποι πληρούσαν το προκαθορισμένο κριτήριο μη κατωτερότητας για IgG GMCs (το χαμηλότερο όριο του 97,5% CI της αναλογίας GMC [GMR] ήταν μεγαλύτερο από 0,5).

Αντίστοιχα, οι OPA GMTs ήταν παρόμοιοι στις δύο ομάδες, εκτός από τον ορότυπο 3, που ήταν χαμηλότερος και τον ορότυπο 18C, που ήταν υψηλότερος, στην ομάδα που έλαβε Prevenar 13 με 2-PE.

## Μελέτες για το Prevenar 13 που δεν περιέχει το συντηρητικό 2-PE

### Ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από μία σειρά αρχικής ανοσοποίησης τριών δόσεων σε βρέφη

Κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε μερικές Ευρωπαϊκές χώρες και στις ΗΠΑ χρησιμοποιώντας ένα εύρος σχημάτων εμβολιασμού, συμπεριλαμβανομένων δύο τυχαιοποιημένων μελετών μη κατωτερότητας (η Γερμανία χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα αρχικής σειράς ανοσοποίησης 2, 3, 4 μηνών [006] και οι ΗΠΑ χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα αρχικής σειράς ανοσοποίησης 2, 4, 6 μηνών [004]). Σε αυτές τις δύο μελέτες, οι ανοσολογικές αποκρίσεις στον πνευμονιόκοκκο συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας ένα σύνολο από κριτήρια μη-κατωτερότητας, συμπεριλαμβανομένων του ποσοστού των συμμετεχόντων με επίπεδο αντι-πολυσακχαριδικών αντισωμάτων έναντι ειδικών οροτύπων IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ένα μήνα μετά την αρχική σειρά ανοσοποίησης και της σύγκρισης των γεωμετρικών μέσων συγκεντρώσεων IgG (ELISA GMCs)· επιπλέον συγκρίθηκαν οι τίτλοι των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) μεταξύ συμμετεχόντων που λάμβαναν Prevenar 13 και Prevenar. Για τους έξι πρόσθετους ορότυπους, οι τιμές συγκρίθηκαν με τη χαμηλότερη απόκριση μεταξύ όλων των επτά κοινών οροτύπων στα άτομα που έλαβαν Prevenar.

Οι συγκρίσεις της μη κατωτερότητας της ανοσολογικής απόκρισης για τη μελέτη 006, βάσει του ποσοστού των βρεφών που έφτασαν συγκεντρώσεις των IgG αντισωμάτων έναντι του πολυσακχαρίτη  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , φαίνονται στον Πίνακα 1. Τα αποτελέσματα της μελέτης 004 είναι παρόμοια. Η μη κατωτερότητα του Prevenar 13 (το χαμηλότερο όριο του 95 % CI για τη διαφορά στο ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν στα 0,35  $\mu\text{g/ml}$  μεταξύ των ομάδων ήταν  $>-10$  %) επιδείχθηκε για όλους τους 7 κοινούς ορότυπους, εκτός του ορότυπου 6B στη μελέτη 006 και των οροτύπων 6B και 9V στη μελέτη 004, η οποία δεν επιτεύχθηκε λόγω ενός μικρού περιθωρίου. Όλοι οι επτά κοινοί ορότυποι πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια μη-κατωτερότητας για IgG ELISA GMCs. Το Prevenar 13 προκάλεσε συγκρίσιμα, παρότι ελαφρώς χαμηλότερα, επίπεδα αντισωμάτων από το Prevenar για τους 7 κοινούς ορότυπους. Η κλινική σημασία αυτών των διαφορών δεν είναι γνωστή.

Μη-κατωτερότητα πληρούνταν για τους 6 πρόσθετους ορότυπους βάσει της αναλογίας των βρεφών που πέτυχαν συγκεντρώσεις αντισωμάτων  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  και σύγκριση των IgG ELISA GMCs στη μελέτη 006 και πληρούνταν για τους 5 από τους 6 ορότυπους, με την εξαίρεση του ορότυπου 3 στη μελέτη 004. Για τον ορότυπο 3, τα ποσοστά των ατόμων που έλαβαν Prevenar 13 με IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ήταν 98,2 % (μελέτη 006) και 63,5 % (μελέτη 004).

<b>Πίνακας 1: Σύγκριση του ποσοστού των συμμετεχόντων που πέτυχαν μία συγκέντρωση πνευμονιοκοκκικών πολυσακχαριδικών IgG αντισωμάτων <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> μετά την τρίτη δόση της βρεφικής σειράς ανοσοποίησης - μελέτη 006</b>			
<b>Ορότυποι</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7-δύναμο Prevenar % (N=277-279)</b>	<b>Διαφορά (95 % CI)</b>
<b>Ορότυποι 7-δύναμου Prevenar</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>Πρόσθετοι ορότυποι στο 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)

\* Ο ορότυπος στο Prevenar με το χαμηλότερο ποσοστό απόκρισης ήταν ο 6B στη μελέτη 006 (87,1 %)

Το Prevenar 13 προκάλεσε επαγωγή λειτουργικών αντισωμάτων για όλους τους 13 ορότυπους στις μελέτες 004 και 006. Για τους 7 κοινούς ορότυπους δεν παρουσιάστηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στο ποσοστό των ατόμων με τίτλους OPA  $\geq 1:8$ . Για καθένα από τους επτά κοινούς ορότυπους, το  $> 96\%$  και το  $> 90\%$  των ατόμων που έλαβαν Prevenar 13 έφτασαν τίτλους OPA  $\geq 1:8$  ένα μήνα μετά την αρχική σειρά ανοσοποίησης στις μελέτες 006 και 004, αντίστοιχα.

Για κάθε έναν από τους 6 πρόσθετους ορότυπους, το Prevenar 13 προκάλεσε τίτλους OPA  $\geq 1:8$  σε 91,4% έως 100% των εμβολιαζομένων ένα μήνα μετά την αρχική σειρά ανοσοποίησης στις μελέτες 004/006. Οι γεωμετρικοί μέσοι των τίτλων των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) για τους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν χαμηλότεροι από τους τίτλους για κάθε έναν από τους πρόσθετους ορότυπους· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης για την προστατευτική δραστηριότητα είναι άγνωστη.

#### *Ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από μία σειρά αρχικής ανοσοποίησης δύο δόσεων σε βρέφη*

Η ανοσογονικότητα μίας αρχικής σειράς δύο δόσεων σε βρέφη έχει τεκμηριωθεί σε τέσσερις μελέτες. Το ποσοστό των βρεφών που πέτυχαν συγκεντρώσεις IgG αντισωμάτων έναντι του πνευμονιοκοκκικού αντικαψιδικού πολυσακχαρίτη  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ένα μήνα μετά τη δεύτερη δόση κυμάνθηκε από 79,6% έως 98,5% για τους 11 από τους 13 ορότυπους του εμβολίου. Μικρότερα ποσοστά βρεφών πέτυχαν αυτό το όριο συγκέντρωσης αντισωμάτων για τον ορότυπο 6B (27,9% έως 57,3%) και 23F (55,8% έως 68,1%) για όλες τις μελέτες χρησιμοποιώντας ένα σχήμα 2, 4 μηνών, συγκρινόμενο με 58,4% του ορότυπου 6B και 68,6% για τον 23F για μία μελέτη που χρησιμοποίησε ένα σχήμα 3, 5 μηνών. Μετά την αναμνηστική δόση, όλοι οι ορότυποι του εμβολίου συμπεριλαμβανομένου του 6B και 23F είχαν ανοσολογικές αποκρίσεις ενδεικτικές επαρκούς ανοσολογικής απάντησης σε αρχική σειρά εμβολιασμού με δύο δόσεις. Σε μία μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου, οι αποκρίσεις λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) ήταν συγκρίσιμες για όλους τους ορότυπους συμπεριλαμβανομένων των 6B και 23F στα σκέλη Prevenar και Prevenar 13, μετά τη σειρά εμβολιασμού στην ηλικία των δύο και τεσσάρων μηνών και μετά από την αναμνηστική δόση στην ηλικία των 12 μηνών. Για τα άτομα που έλαβαν Prevenar 13, το ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν με ένα τίτλο λειτουργικών αντισωμάτων (OPA)  $\geq 1:8$  ήταν τουλάχιστον 87% μετά από την αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη και τουλάχιστον 93% μετά από την αναμνηστική δόση. Οι γεωμετρικοί μέσοι των τίτλων των λειτουργικών αντισωμάτων (OPA) για τους ορότυπους 1, 3 και 5 ήταν χαμηλότεροι από τους τίτλους για κάθε έναν από τους υπόλοιπους πρόσθετους ορότυπους· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης είναι άγνωστη.

#### Αποκρίσεις στις αναμνηστικές δόσεις μετά από μία αρχική σειρά ανοσοποίησης δύο και τριών δόσεων σε βρέφη

Μετά την αναμνηστική δόση, οι συγκεντρώσεις των αντισωμάτων αυξήθηκαν συγκριτικά με το επίπεδο πριν την αναμνηστική δόση για όλους τους 13 ορότυπους. Οι συγκεντρώσεις αντισωμάτων μετά την αναμνηστική δόση ήταν υψηλότερες για 12 ορότυπους σε σχέση με εκείνες που επετεύχθησαν μετά από την αρχική σειρά ανοσοποίησης σε βρέφη. Αυτές οι παρατηρήσεις είναι σε συμφωνία με επαρκή ανοσοαπάντηση (priming) (η πρόκληση της ανοσολογικής μνήμης). Η ανοσολογική απόκριση για τον ορότυπο 3 μετά την αναμνηστική δόση δεν ήταν αυξημένη πάνω από τα επίπεδα που παρατηρήθηκαν μετά την αρχική σειρά εμβολιασμού σε βρέφη· η κλινική συσχέτιση αυτής της παρατήρησης σχετικά με την πρόκληση ανοσολογικής μνήμης για τον ορότυπο 3 είναι άγνωστη.

Οι αποκρίσεις των αντισωμάτων στις αναμνηστικές δόσεις μετά την σειρά ανοσοποίησης δύο ή τριών δόσεων σε βρέφη ήταν συγκρίσιμες και για τους 13 ορότυπους του εμβολίου.

Για παιδιά ηλικίας από 7 μηνών έως 5 ετών, κατάλληλα με την ηλικία σχήματα εμβολιασμού με καθυστέρηση (όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2) έχουν σαν αποτέλεσμα επίπεδα αποκρίσεων των IgG αντισωμάτων έναντι του πολυσακχαρίτη της κάψας για κάθε έναν από τους 13 ορότυπους τα



οποία είναι τουλάχιστον συγκρίσιμα με εκείνα μίας αρχικής σειράς εμβολιασμού τριών δόσεων σε βρέφη.

Η διατήρηση των αντισωμάτων και η ανοσολογική μνήμη αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη σε υγιή παιδιά τα οποία έλαβαν μία μόνο δόση Prevenar 13 τουλάχιστον 2 χρόνια μετά από προηγούμενη ανοσοποίηση είτε με 4 δόσεις Prevenar, μία σειρά ανοσοποίησης 3 δόσεων Prevenar σε βρέφη ακολουθούμενη από Prevenar 13 στην ηλικία των 12 μηνών, είτε με 4 δόσεις Prevenar 13.

Η μία μόνο δόση του Prevenar 13, σε παιδιά ηλικίας περίπου 3,4 ετών, ανεξαρτήτως προηγούμενου ιστορικού εμβολιασμού με Prevenar ή Prevenar 13, προκάλεσε μία ισχυρή απόκριση αντισωμάτων τόσο για τους 7 κοινούς ορότυπους όσο και για τους 6 πρόσθετους ορότυπους του Prevenar 13.

Από την κυκλοφορία του 7-δύναμου Prevenar το 2000, τα στοιχεία επιδημιολογικής επιτήρησης της πνευμονιοκοκκικής νόσου δεν έχουν δείξει ότι η ανοσία που προκλήθηκε από το Prevenar στη βρεφική ηλικία έχει εξασθενήσει με το χρόνο.

### Πρόωρα Βρέφη

Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα του Prevenar 13, το οποίο χορηγήθηκε στους 2, 3, 4 και 12 μήνες, αξιολογήθηκαν σε περίπου 100 πρόωρα βρέφη (μέση Εκτιμώμενη Ηλικία Κύησης [EGA], 31 εβδομάδες, με εύρος από 26 έως 36 εβδομάδες) σε σύγκριση με περίπου 100 τελειόμηνα βρέφη (μέση EGA, 39 εβδομάδες, με εύρος από 37 έως 42 εβδομάδες).

Οι ανοσολογικές αποκρίσεις στα πρόωρα και στα τελειόμηνα βρέφη συγκρίθηκαν με χρήση του ποσοστού των ασθενών που επιτυγχάνουν συγκέντρωση πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού IgG αντισώματος πρόσδεσης  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  1 μήνα μετά τη σειρά ανοσοποίησης για βρέφη, της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις ανοσογονικότητας του Prevenar 13 και του Prevenar με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ.

Πάνω από 85% των βρεφών πέτυχαν συγκέντρωση πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού IgG αντισώματος πρόσδεσης  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  1 μήνα μετά τη σειρά ανοσοποίησης για βρέφη, με εξαίρεση τους ορότυπους 5 (71,7%), 6A (82,7%) και 6B (72,7%) στην ομάδα των πρόωρων βρεφών. Για αυτούς τους 3 ορότυπους, η αναλογία των βρεφών που ανταποκρίθηκαν στην ομάδα των πρόωρων βρεφών ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ό,τι στα τελειόμηνα βρέφη. Περίπου ένα μήνα μετά τη δόση στα νήπια, η αναλογία των βρεφών κάθε ομάδας που πέτυχε τον ίδιο ουδό συγκέντρωσης αντισωμάτων ήταν  $>97\%$ , με εξαίρεση τον ορότυπο 3 (71% στα πρόωρα και 79% στα τελειόμηνα βρέφη). Δεν είναι γνωστό αν προκαλείται ανοσολογική μνήμη για όλους τους ορότυπους στα τελειόμηνα βρέφη. Σε γενικές γραμμές οι ειδικές για κάθε ορότυπο γεωμετρικές μέσες συγκεντρώσεις IgG GMC ήταν χαμηλότερες στα πρόωρα από ό,τι στα τελειόμηνα βρέφη.

Μετά από τη σειρά ανοσοποίησης των βρεφών, οι OPA GMTs ήταν παρόμοιοι στα πρόωρα βρέφη σε σύγκριση με τα τελειόμηνα βρέφη εκτός από τον ορότυπο 5, που ήταν κατώτερος στα τελειόμηνα βρέφη. Οι OPA GMTs μετά από τη βρεφική δόση αναλογικά με αυτούς μετά από τη σειρά ανοσοποίησης των βρεφών ήταν παρόμοιοι ή κατώτεροι για 4 ορότυπους (4, 14, 18C, και 19F) και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι για 6 από τους 13 ορότυπους (1, 3, 5, 7F, 9V, και 19A) στα πρόωρα βρέφη σε σύγκριση με 10 από τους 13 ορότυπους (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A, και 23F) στα τελειόμηνα βρέφη.

### Παιδιά (12-59 μηνών) πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο)

Μετά τη χορήγησης μίας μόνο δόσης Prevenar 13 σε παιδιά (12-59 μηνών) τα οποία θεωρούνται πλήρως ανοσοποιημένα με Prevenar (7-δύναμο) (αρχική σειρά εμβολιασμού 2 ή 3 δόσεων μαζί με την αναμνηστική δόση), το ποσοστό που πέτυχε επίπεδα IgG ορού  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  και τίτλους λειτουργικών αντισωμάτων OPA  $\geq 1:8$  ήταν τουλάχιστον 90%. Ωστόσο, 3 (ορότυποι 1, 5 και 6A) από τους 6 πρόσθετους ορότυπους κατέδειξαν χαμηλότερα επίπεδα γεωμετρικής μέσης συγκέντρωσης IgG GMC και μέσου γεωμετρικού τίτλου OPA GMT όταν συγκρίθηκαν με παιδιά τα οποία είχαν

λάβει μία τουλάχιστον προηγούμενη δόση εμβολίου Prevenar 13. Η κλινική συσχέτιση των χαμηλότερων GMCs και GMTs είναι επί του παρόντος άγνωστη.

### Μη Εμβολιασμένα Παιδιά (12-23 μηνών)

Μελέτες σε μη εμβολιασμένα παιδιά (12-23 μηνών) με Prevenar (7-δύναμο) κατέδειξαν ότι χρειαζόνταν 2 δόσεις προκειμένου να επιτευχθούν συγκεντρώσεις IgG ορού για τους ορότυπους 6B και 23F παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις που προκλήθηκαν από μία σειρά ανοσοποίησης 3 δόσεων σε βρέφη.

### Παιδιά και Έφηβοι ηλικίας 5 έως 17 ετών

Σε μία ανοικτή μελέτη σε 592 υγιή παιδιά και εφήβους συμπεριλαμβανομένων εκείνων με άσθμα (17,4%) με πιθανή προδιάθεση πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης, το Prevenar 13 προκάλεσε ανοσολογικές αποκρίσεις και στους 13 ορότυπους. Μία μόνο δόση του Prevenar 13 δόθηκε σε παιδιά ηλικίας 5 έως 10 ετών τα οποία προηγουμένως είχαν εμβολιαστεί με μία τουλάχιστον δόση του Prevenar και σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών τα οποία δεν είχαν λάβει ποτέ πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.

Η ανοσολογική απόκριση στο Prevenar 13 και στις δύο ομάδες των παιδιών ηλικίας 5 έως 10 ετών και παιδιών και εφήβων ηλικίας 10 έως 17 ετών, δεν ήταν κατώτερη από ότι στο Prevenar για τους 7 κοινούς ορότυπους και στο Prevenar 13 για τους 6 επιπρόσθετους ορότυπους σε σύγκριση με την ανοσολογική απόκριση μετά την τέταρτη δόση σε βρέφη που εμβολιάστηκαν στην ηλικία των 2, 4, 6 και 12-15 μηνών όπως μετρήθηκε μέσω IgG ορού.

Σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών οι OPA GMTs 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό ήταν μη κατώτεροι των OPA GMTs στην ηλικιακή ομάδα των 5 έως 10 ετών για τους 12 από τους 13 ορότυπους (εκτός από τον ορότυπο 3).

### Ανοσολογικές αποκρίσεις μετά από υποδόρια χορήγηση

Η υποδόρια χορήγηση του Prevenar 13 αξιολογήθηκε σε μία μη παρεμβατική μελέτη σε 185 υγιή βρέφη και παιδιά από την Ιαπωνία στα οποία χορηγήθηκαν 4 δόσεις στην ηλικία των 2, 4, 6 και 12-15 μηνών. Η μελέτη έδειξε ότι η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα ήταν γενικά συγκρίσιμες με παρατηρήσεις που έγιναν σε μελέτες ενδομυϊκής χορήγησης.

### Αποτελεσματικότητα του Prevenar 13

#### *Διεισδυτική Πνευμονιοκοκκική Νόσος*

Δημοσιευμένα δεδομένα από τον οργανισμό «Public Health England» κατέδειξαν ότι τέσσερα χρόνια μετά την εισαγωγή του Prevenar ως αρχική σειρά ανοσοποίησης δύο δόσεων σε βρέφη με αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος ζωής και με πρόσληψη του εμβολίου σε ποσοστό 94%, υπήρξε μείωση κατά 98% (95% CI 95, 99) της νόσου που προκαλείται από τους 7 ορότυπους του εμβολίου στην Αγγλία και την Ουαλία. Ακολούθως, τέσσερα χρόνια μετά την αλλαγή σε Prevenar 13, η επιπλέον μείωση στην επίπτωση της ΔΠΝ που οφείλεται στους 7 ορότυπους στο Prevenar κυμάνθηκε από 76% στα παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών έως 91% στα παιδιά ηλικίας 5-14 ετών. Οι ειδικές ανά ορότυπο μειώσεις για κάθε έναν από τους 5 πρόσθετους ορότυπους στο Prevenar 13 (δεν παρατηρήθηκε κανένα περιστατικό ΔΠΝ από ορότυπο 5) ανά ηλικιακή ομάδα εμφανίζονται στον Πίνακα 2 και κυμάνθηκαν από 68% (ορότυπος 3) έως 100% (ορότυπος 6A) για τα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Σημαντικές μειώσεις στην επίπτωση παρατηρήθηκαν, επίσης, σε ομάδες μεγαλύτερης ηλικίας που δεν είχαν εμβολιαστεί με Prevenar 13 (έμμεση επίδραση).

**Πίνακας 2: Ειδικός προς τον ορότυπο αριθμός περιστατικών και μειώσεις στην επίπτωση της ΔΠΝ το 2013/14 συγκριτικά με το 2008/09-2009/10 (2008/10) ανά ηλικία στην Αγγλία και την Ουαλία**

	Ηλικία <5 ετών			Ηλικία 5 έως 64 ετών			Ηλικία ≥65 ετών		
	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)	2008-10 <sup>§</sup>	2013/14 <sup>§</sup>	% μείωσης της επίπτωσης (95% CI*)
<b>Πρόσθετοι ορότυποι που καλύπτονται από το Prevenar 13</b>									
<b>1</b>	59 (54)	5 (5)	91% (98%, 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%, 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%, 72%)**
<b>3</b>	26 (24)	8 (8)	68% (89%, 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%, 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%, 27%)**
<b>6A</b>	10 (9)	0 (0)	100% (100%, 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%, 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%, 81%)**
<b>7F</b>	90 (82)	8 (8)	91% (97%, 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%, 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%, 37%)**
<b>19A</b>	85 (77)	7 (7)	91% (97%, 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%, 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%, 53%)**
<p><sup>§</sup> Διορθωμένο για το ποσοστό των δειγμάτων με προσδιορισμό του ορότυπου, την ελλιπή ηλικία, τον παρονομαστή συγκριτικά με το 2009/10 και για την τάση της συνολικής διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου έως το 2009/10 (μετά από το οποίο δεν εφαρμόστηκε διόρθωση για την τάση).</p> <p>* 95% CI διευρυμένα από διάστημα Poisson βάσει υπερ-διασποράς 2,1 που παρατηρήθηκε από τη μοντελοποίηση όλων των δεδομένων για τη ΔΠΝ πριν από το Prevenar στο διάστημα 2000-06.</p> <p>** p&lt;0,005 για την κάλυψη του 6A όπου p=0,002</p>									

#### *Μέση ωτίτιδα (ΜΩ)*

Σε μία δημοσιευμένη μελέτη που διεξήχθη στο Ισραήλ, όπου χρησιμοποιήθηκε αρχική σειρά ανοσοποίησης 2 δόσεων συν αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος της ζωής, η επίδραση του Prevenar 13 στη ΜΩ τεκμηριώθηκε σε ένα ενεργητικό σύστημα επιτήρησης πληθυσμού με καλλιέργεια του υγρού του μέσου ωτός με τυμπανοκέντηση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών με ΜΩ στο Ισραήλ.

Μετά από την εισαγωγή του Prevenar και, στη συνέχεια, του Prevenar 13, υπήρξε μείωση στην επίπτωση της ΜΩ από 2,1 σε 0,1 περιστατικά ανά 1.000 παιδιά (95%) για τους ορότυπους του Prevenar συν τον ορότυπο 6A και μείωση στην επίπτωση για τους πρόσθετους ορότυπους 1, 3, 5, 7F και 19A από 0,9 σε 0,1 περιστατικά ανά 1.000 παιδιά (89%) για το Prevenar 13. Η ετήσια συνολική πνευμονιοκοκκική επίπτωση της ΜΩ μειώθηκε από 9,6 σε 2,1 περιστατικά ανά 1.000 παιδιά (78%)

ανάμεσα στον Ιούλιο του 2004 (πριν την εισαγωγή του Prevenar) και τον Ιούνιο του 2013 (μετά την εισαγωγή του Prevenar 13).

#### *Πνευμονία*

Σε μία πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης στη Γαλλία, η οποία συνέκρινε τις περιόδους πριν και μετά την αλλαγή από Prevenar σε Prevenar 13, υπήρξε 16% (από 2.060 σε 1.725 περιστατικά) μείωση σε όλα τα περιστατικά πνευμονίας της κοινότητας (CAP) στα τμήματα αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών στα παιδιά ηλικίας 1 μηνός έως 15 ετών. Οι μειώσεις ήταν 53% (από 167 σε 79 περιστατικά) ( $p < 0,001$ ) για τα περιστατικά CAP με πλευριτική συλλογή και 63% (από 64 σε 24 περιστατικά) ( $p < 0,001$ ) για τα μικροβιολογικά επιβεβαιωμένα περιστατικά πνευμονιοκοκκικής CAP. Στο δεύτερο έτος μετά την εισαγωγή του Prevenar 13, ο συνολικός αριθμός των περιστατικών CAP που οφείλονταν στους 6 πρόσθετους ορότυπους του εμβολίου Prevenar 13 μειώθηκε από 27 σε 7 δείγματα (74%).

Η μείωση στα περιστατικά πνευμονίας κάθε αιτιολογίας, ήταν περισσότερο έντονη στις νεότερες εμβολιασμένες ηλικιακές ομάδες με μείωση της τάξεως του 31,8% (από 757 σε 516 περιστατικά) και 16,6% (από 833 σε 695 περιστατικά) σε ομάδες ηλικίας <2 ετών και 2 έως 5 ετών, αντίστοιχα. Η επίπτωση, σε μεγαλύτερα, ως επί το πλείστον μη εμβολιασμένα παιδιά (>5 ετών), δε μεταβλήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε ένα εν ενεργεία σύστημα επιτήρησης (2004 έως 2013) για την τεκμηρίωση της επίδρασης του Prevenar και κατ' επέκταση του Prevenar 13 στην CAP σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών στο Νότιο Ισραήλ, που χρησιμοποίησαν αρχική σειρά ανοσοποίησης 2 δόσεων με αναμνηστική δόση στο δεύτερο έτος της ζωής, υπήρξε μείωση κατά 68% (95% CI 73, 61) στις εξωνοσοκομειακές επισκέψεις και 32% (95% CI 39, 22) στις νοσηλείες για κυψελιδική CAP, μετά την εισαγωγή του Prevenar 13 συγκριτικά με την περίοδο πριν από την εισαγωγή του Prevenar.

#### Επίδραση στη ρινοφαρυγγική φορεία

Σε μία μελέτη παρακολούθησης στη Γαλλία σε παιδιά που παρουσίαζαν οξεία μέση ωτίτιδα, αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στη ρινοφαρυγγική φορεία των πνευμονιοκοκκικών οροτύπων μετά την κυκλοφορία του Prevenar (7-δύναμο) και επακόλουθα του Prevenar 13. Το Prevenar 13 μείωσε σημαντικά τη ρινοφαρυγγική φορεία των 6 πρόσθετων οροτύπων (και του ορότυπου 6C) σε συνδυασμό και των μεμονωμένων οροτύπων 6C, 7F, 19A σε σύγκριση με το Prevenar. Μία μείωση στη φορεία παρατηρήθηκε επίσης για τον ορότυπο 3 (2,5% έναντι 1,1%,  $p=0,1$ ). Δεν παρατηρήθηκε καμία φορεία των οροτύπων 1 και 5.

Η επίδραση του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού στη ρινοφαρυγγική φορεία μελετήθηκε σε μία τυχαίοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη στην οποία βρέφη στο Ισραήλ έλαβαν είτε Prevenar 13 ή Prevenar (7-δύναμο) στον 2°, 4°, 6° και 12° μήνα της ηλικίας τους. Το Prevenar 13 μείωσε σημαντικά την απόκτηση νέας εντοπισμένης ρινοφαρυγγικής φορείας των 6 πρόσθετων οροτύπων (και του ορότυπου 6C) σε συνδυασμό και των μεμονωμένων οροτύπων 1, 6A, 6C, 7F, 19A σε σύγκριση με το Prevenar. Δεν παρατηρήθηκε καμία μείωση στον ορότυπο 3 και για τον ορότυπο 5 ο αποικισμός ήταν πολύ σπάνιος για την αξιολόγηση της επίπτωσης. Για τους 6 από τους απομείναντες 7 κοινούς ορότυπους παρατηρήθηκαν παρόμοια ποσοστά απόκτησης ρινοφαρυγγικής φορείας και στις δύο ομάδες εμβολίων· για τον ορότυπο 19F παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση.

Στη μελέτη αυτή τεκμηριώθηκαν μειώσεις των οροτύπων 19A, 19F και 6A του πνευμονιοκόκκου μη ευαίσθητων σε έναν αριθμό αντιβιοτικών. Οι μειώσεις κυμαίνονταν μεταξύ 34% και 62% ανάλογα με τον ορότυπο και το αντιβιοτικό.

#### Προστατευτική δραστηριότητα του Prevenar (7-δύναμου εμβολίου) σε βρέφη και παιδιά

Η δραστηριότητα του 7-δύναμου Prevenar αξιολογήθηκε σε δύο μεγάλες μελέτες - τη μελέτη στη Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) και τη μελέτη στη Φινλανδία έναντι της Μέσης Ωτίτιδας (FinOM). Και οι δύο μελέτες ήταν τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με ενεργό

φάρμακο μελέτες στις οποίες τα βρέφη τυχαιοποιήθηκαν ώστε να τους χορηγηθεί είτε Prevenar ή εμβόλιο ελέγχου (NCKP, συζευγμένο εμβόλιο μηνιγγιτιδόκοκκου ομάδας C CRM; FinOM, εμβόλιο ηπατίτιδας B) σε μία σειρά ανοσοποίησης τεσσάρων δόσεων στην ηλικία των 2, 4, 6 και 12-15 μηνών. Τα αποτελέσματα δραστηριότητας από αυτές τις μελέτες (για διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο, πνευμονία, και οξεία μέση ωτίτιδα) παρουσιάζονται παρακάτω (Πίνακας 3).

<b>Πίνακας 3: Περίληψη της δραστηριότητας του 7-δύναμου Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Δοκιμασία</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) Διεισδυτική Πνευμονιοκοκκική Νόσο (ΔΠΝ) <sup>3</sup> που οφείλεται στους ορότυπους του εμβολίου	30.258	97%	85, 100
Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) Κλινική πνευμονία με παθολογικές ακτινογραφίες θώρακος	23.746	35%	4, 56
Βόρεια Καλιφόρνια (Kaiser Permanente) (NCKP) Οξεία Μέση Ωτίτιδα (ΟΜΩ) <sup>4</sup>	23.746		
Συνολικά επεισόδια		7%	4, 10
Υποτροπιάζουσα ΟΜΩ (που ορίζεται ως 3 επεισόδια σε 6 μήνες ή ως 4 επεισόδια σε 1 έτος).		9%	3, 15
Υποτροπιάζουσα ΟΜΩ (που ορίζεται ως 5 επεισόδια σε 6 μήνες ή ως 6 επεισόδια σε 1 έτος).		23%	7, 36
Τοποθέτηση σωληνίσκου τυμπανοστομίας		20%	2, 35
Μελέτη στη Φινλανδία έναντι της μέσης ωτίτιδας (FinOM): ΟΜΩ	1.662		
Συνολικά επεισόδια		6%	-4, 16
Όλων των περιστατικών ΟΜΩ		34%	21, 45
ΟΜΩ που οφείλεται στους ορότυπους του εμβολίου		57%	44, 67
<sup>1</sup> Ανά πρωτόκολλο			
<sup>2</sup> Δραστηριότητα εμβολίου			
<sup>3</sup> Οκτώβριος 1995 έως 20 Απριλίου 1999			
<sup>4</sup> Οκτώβριος 1995 έως 30 Απριλίου 1998			

#### Αποτελεσματικότητα του Prevenar (7-δύναμου)

Η αποτελεσματικότητα (άμεσο και έμμεσο αποτέλεσμα) του 7-δύναμου Prevenar έναντι της πνευμονοκοκκικής νόσου έχει αξιολογηθεί και στα δύο προγράμματα τακτικού εμβολιασμού τα οποία εφαρμόζουν σειρές ανοσοποίησης είτε τριών είτε δύο δόσεων σε βρέφη, συμπεριλαμβανομένων των αναμνηστικών δόσεων (Πίνακας 4). Μετά την ευρεία χρήση του Prevenar, η επίπτωση της ΔΠΝ έχει μειωθεί σταθερά και σημαντικά.

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο διαλογής, οι υπολογισμοί της ειδικής για τον ορότυπο αποτελεσματικότητας για τις 2 δόσεις κάτω της ηλικίας του 1 έτους στο Ηνωμένο Βασίλειο ήταν 66 % (-29, 91 %) και 100 % (25, 100 %) για τους ορότυπους 6B και 23F, αντίστοιχα.

Πίνακας 4: Περίληψη της αποτελεσματικότητας του 7-δόναμου Prevenar έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου			
Χώρα (έτος κυκλοφορίας)	Συνιστώμενο σχήμα	Μείωση της νόσου, %	95% CI
Ηνωμένο Βασίλειο (Αγγλία & Ουαλία) <sup>1</sup> (2006)	2, 4, + 13 μήνες	Ορότυποι του εμβολίου: Δύο δόσεις κάτω από την ηλικία του 1 έτους: 85%	49, 95%
ΗΠΑ (2000)	2, 4, 6, + 12-15 μήνες	Ορότυποι του εμβολίου: 98% Όλοι οι ορότυποι: 77%	97, 99% 73, 79%
Παιδιά < 5 <sup>2</sup>		Ορότυποι του εμβολίου: 76% Όλοι οι ορότυποι: 38%	Δεν εφαρμόζεται Δεν εφαρμόζεται
Ατομα ≥ 65 <sup>3</sup>		Όλοι οι ορότυποι: 73% Ορότυποι του εμβολίου: βρεφική σειρά εμβολιασμού 2-δόσεων: 99% Ολοκληρωμένο σχήμα: 100%	Δεν εφαρμόζεται 92, 100% 82, 100%
Καναδάς (Κεμπέκ) <sup>4</sup> (2004)	2, 4, + 12 μήνες		Δεν εφαρμόζεται

<sup>1</sup>Παιδιά ηλικίας < 2 ετών. Η υπολογιζόμενη αποτελεσματικότητα του εμβολίου από τον Ιούνιο 2008 (Μέθοδος Broome).

<sup>2</sup>Στοιχεία του 2005.

<sup>3</sup>Στοιχεία του 2004.

<sup>4</sup>Παιδιά ηλικίας < 5 ετών. Ιανουάριος 2005 έως Δεκέμβριος 2007. Η συνολική αποτελεσματικότητα για τακτικό εμβολιασμό σχήματος 2+1 δεν είναι διαθέσιμη.

#### Οξεία Μέση Ωτίτιδα

Η αποτελεσματικότητα του Prevenar σε ένα σχήμα 3 + 1 δόσεων έχει επίσης παρατηρηθεί έναντι της οξείας μέσης ωτίτιδας και της πνευμονίας από τη στιγμή της εισαγωγής του σε ένα εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού. Σε μία αναδρομική αξιολόγηση μίας μεγάλης βάσης δεδομένων ασφαλιστικού φορέα στις ΗΠΑ, οι επισκέψεις λόγω ΟΜΩ μειώθηκαν κατά 42,7 % (95 % CI, 42,4-43,1 %) και οι συνταγογραφήσεις για ΟΜΩ μειώθηκαν κατά 41,9 %, σε παιδιά μικρότερα από 2 ετών, σε σύγκριση με το διάστημα πριν την έγκριση του εμβολίου (2004 έναντι 1997-99). Σε μία παρόμοια ανάλυση, οι εισαγωγές σε νοσοκομείο και οι μη προγραμματισμένες επισκέψεις λόγω πνευμονίας όλων των αιτιολογιών μειώθηκαν κατά 52,4 % και 41,1 %, αντίστοιχα. Για τα περιστατικά που ειδικά διαγνώστηκαν ως πνευμονιοκοκκική πνευμονία, οι παρατηρούμενες μειώσεις σε εισαγωγές στο νοσοκομείο και σε μη προγραμματισμένες επισκέψεις ήταν 57,6 % και 46,9 % αντίστοιχα, σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών, σε σύγκριση με το διάστημα πριν την έγκριση του εμβολίου (2004 έναντι 1997-99). Καθώς άμεση σχέση αιτίας και αποτελέσματος δεν μπορεί να τεκμηριωθεί από την ανάλυση περιγραφικών μελετών τέτοιου τύπου, αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν ότι το Prevenar παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη μείωση του φορτίου των νόσων του βλεννογόνου (ΟΜΩ και πνευμονία) στον πληθυσμό στόχο.

#### Μελέτη δραστηκότητας σε ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω

Η δραστηκότητα έναντι της οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ και ΔΠΝ αξιολογήθηκε σε μία μεγάλης κλίμακας, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη Ανοσοποίησης Ενηλίκων έναντι της Πνευμονίας της Κοινότητας, Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults - CAPiTA) στην Ολλανδία όπου 84.496 άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω υποβλήθηκαν σε έναν εμβολιασμό είτε με Prevenar 13 είτε με εικονικό φάρμακο με τυχαίοποίηση 1:1.

Στη μελέτη CAPiTA εγγράφηκαν εθελοντές ηλικίας ≥ 65 ετών, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά υγείας των οποίων ενδέχεται να διαφέρουν από εκείνων που επιθυμούν να εμβολιαστούν.

Ένα πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης με ακτινογραφία θώρακος πνευμονίας για την οποία απαιτήθηκε εισαγωγή στο νοσοκομείο διαγνώστηκε περίπου στο 2% αυτού του πληθυσμού (n=1.814

άτομα) από τον οποίο 329 περιστατικά επιβεβαιώθηκαν ως πνευμονιοκοκκική ΠΚ και 182 περιστατικά ήταν οφειλόμενη στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκική ΠΚ στους κατά το πρωτόκολλο και με τροποποιημένη πρόθεση θεραπείας (mITT) πληθυσμούς.

Δραστηκότητα καταδείχτηκε ως προς το κύριο και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στον πληθυσμό κατά το πρωτόκολλο (Πίνακας 5).

<b>Πίνακας 5: Δραστηκότητα του εμβολίου (VE) για το κύριο και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης CAPiTA (πληθυσμός κατά το πρωτόκολλο)</b>					
<b>Καταληκτικό σημείο δραστηκότητας</b>	<b>Περιστατικά</b>			<b>VE (%) (CI 95,2%)</b>	<b>Τιμή p</b>
	<b>Σύνολο</b>	<b>Ομάδα Prevenar 13</b>	<b>Ομάδα εικονικού φαρμάκου</b>		
<i>Κύριο καταληκτικό σημείο</i>					
<b>Πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης, οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ</b>	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
<i>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</i>					
<b>Πρώτο επεισόδιο επιβεβαιωμένης MB/ΜΔ<sup>1</sup> οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ</b>	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
<b>Πρώτο επεισόδιο οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου ΔΠΝ<sup>2</sup></b>	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
<sup>1</sup> MB/ΜΔ – μη βακτηριαμική/μη διεισδυτική <sup>2</sup> ΔΠΝ – διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσος					

Η διάρκεια της προστατευτικής δραστηκότητας έναντι ενός πρώτου επεισοδίου οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου πνευμονιοκοκκικής ΠΚ, μη βακτηριαμικής/μη διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής ΠΚ οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου και οφειλόμενης στους ορότυπους του εμβολίου ΔΠΝ κάλυψε όλο το διάστημα της 4ετούς μελέτης.

Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε με στόχο την κατάδειξη της δραστηκότητας σε υποομάδες και ο αριθμός των ατόμων ηλικίας  $\geq 85$  ετών δεν ήταν επαρκής για την κατάδειξη της δραστηκότητας σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Χρησιμοποιήθηκε μια *post-hoc* ανάλυση για την αξιολόγηση των παρακάτω εκβάσεων για τη δημόσια υγεία έναντι κλινικής ΠΚ (όπως ορίζεται στη μελέτη CAPiTA και βάσει των κλινικών ευρημάτων, ανεξάρτητα από το ακτινολογικό διήθημα ή την αιτιολογική επιβεβαίωση): δραστηκότητα του εμβολίου (VE), μείωση του ποσοστού επίπτωσης (incidence rate reduction, IRR) και αριθμός ανθρώπων που χρειάζεται να εμβολιαστεί (number needed to vaccinate, NNV) (Πίνακας 6).

Η IRR, που αναφέρεται επίσης ως επίπτωση νόσου που μπορεί να προληφθεί με το εμβόλιο, είναι ο αριθμός των περιστατικών της νόσου που μπορούν να προληφθούν με το εμβόλιο ανά 100.000 ανθρωπο-έτη παρατήρησης.

Στον πίνακα 6, ο NNV είναι μια μέτρηση που ποσοτικοποιεί τον αριθμό των ανθρώπων που χρειάζεται να εμβολιαστούν για να προληφθεί ένα περιστατικό κλινικής ΠΚ.

Πίνακας 6: Δραστηριότητα του εμβολίου (VE) έναντι κλινικής ΠΚ*							
	Επεισόδια		Δραστηριότητα του εμβολίου <sup>1</sup> % (95% CI) (Μονόπλευρη τιμή p)	Επίπτωση ανά 100.000 ανθρωπο-έτη παρατήρησης (person-years of observation, PYO)		Μείωση του ποσοστού επίπτωσης <sup>2</sup> (95% CI)	Αριθμός ανθρώπων που χρειάζεται να εμβολιαστεί <sup>3</sup>
	Prevenar 13	Εικονικό φάρμακο		Prevenar 13	Εικονικό φάρμακο		
Ανάλυση όλων των επεισοδίων	1.375	1.495	8,1 (-0,6, 16,1) (0,034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Ανάλυση του πρώτου επεισοδίου	1.126	1.214	7,3 (-0,4, 14,4) (0,031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

\* Ασθενείς με τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω: Βήχα, πυώδη απόχρεμψη, θερμοκρασία > 38 °C ή < 36,1 °C, πνευμονία (ακροαστικά ευρήματα), λευκοκυττάρωση, τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης > 3πλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού, υποξαιμία με μερική πίεση οξυγόνου < 60 mm Hg ενώ αναπνέουν αέρα του δωματίου.  
<sup>1</sup> Για τον υπολογισμό της VE χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο παλινδρόμησης Poisson με τυχαίες επιδράσεις.  
<sup>2</sup> Ανά 100.000 ανθρωπο-έτη παρατήρησης. Το IRR υπολογίζεται ως η επίπτωση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου μείον την επίπτωση στην ομάδα του εμβολίου και ήταν μαθηματικά ισοδύναμο με την VE × την επίπτωση στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.  
<sup>3</sup> Με βάση διάρκεια προστασίας 5 ετών. Ο NNV δεν είναι ποσοστό αλλά αντ' αυτού υποδεικνύει τον αριθμό των περιστατικών που αποτράπηκαν για έναν συγκεκριμένο αριθμό ανθρώπων που εμβολιάστηκαν. Ο NNV επίσης ενσωματώνει τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής ή τη διάρκεια της προστασίας και υπολογίζεται ως 1 διά του γινόμενου του IRR επί τη διάρκεια της προστασίας (ή τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής) (=1/(IRR × διάρκεια).

### Μελέτες ανοσογονικότητας σε ενήλικες ≥ 18 ετών και ηλικιωμένους

Στους ενήλικες, δεν έχει οριστεί ένα όριο αντισωμάτων της συγκέντρωσης του ειδικού του κάθε ορότυπου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού IgG αντισώματος πρόσδεσης, που σχετίζεται με την προστασία. Για όλες τις βασικές κλινικές δοκιμές, η ειδική του ορότυπου δοκιμασία OPA (opsonophagocytosis assay) χρησιμοποιήθηκε ως υποκατάστατο για την αξιολόγηση πιθανής αποτελεσματικότητας έναντι της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου και της πνευμονίας. Υπολογίστηκαν οι μέσοι γεωμετρικοί τίτλοι OPA (GMTs) που μετρήθηκαν 1 μήνα μετά από κάθε εμβολιασμό. Οι τίτλοι OPA εκφράζονται ως το αντίστροφο της πιο υψηλής αραιώσης του ορού που μειώνει την επιβίωση του πνευμονιοκόκκου κατά τουλάχιστον 50%.

Οι βασικές δοκιμές για το Prevenar 13 σχεδιάστηκαν για να δείξουν ότι οι αποκρίσεις των λειτουργικών αντισωμάτων OPA για τους 13 ορότυπους είναι μη-κατώτερες και για ορισμένους ορότυπους ανώτερες, από τους 12 κοινούς με το εγκεκριμένο 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο ορότυπους [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] ένα μήνα μετά τη χορήγηση του εμβολίου. Η απάντηση στον ορότυπο 6A, ο οποίος είναι μοναδικός στο Prevenar 13, αξιολογήθηκε από την επίδειξη της κατά 4 φορές αύξησης πάνω από τα προ-ανοσοποιημένα επίπεδα στο συγκεκριμένο τίτλο OPA.

Πέντε κλινικές μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ εκτιμώντας την ανοσογονικότητα του Prevenar 13 σε διαφορετικές ομάδες ηλικιών εύρους από 18-95 ετών. Οι κλινικές μελέτες με το Prevenar 13 παρέχουν επί του παρόντος, δεδομένα ανοσογονικότητας σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω, περιλαμβανομένων ενηλίκων ηλικίας 65 ετών και άνω που είχαν προηγουμένως εμβολιασθεί με μία ή περισσότερες δόσεις του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου, 5 χρόνια πριν την συμμετοχή τους στις μελέτες. Κάθε μελέτη περιελάμβανε υγιείς ενήλικες και ενήλικες με ανοσολογική ικανότητα, με σταθερές υποκείμενες καταστάσεις γνωστές στο να προδιαθέτουν τα άτομα σε πνευμονιοκοκκική λοίμωξη (π.χ. χρόνια καρδιαγγειακή νόσος, χρόνια πνευμονική νόσος περιλαμβανομένου άσθματος, διαταραχές των νεφρών και σακχαρώδη διαβήτης, χρόνια ηπατική νόσος περιλαμβανομένης αλκοολικής ηπατοπάθειας) και ενήλικες με παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ.



Η ανοσογονικότητα και ασφάλεια του Prevenar 13 έχει καταδειχθεί σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω περιλαμβανομένων όσων είχαν εμβολιασθεί με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στο παρελθόν.

*Ενήλικες μη προηγουμένως εμβολιασμένοι με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο*

Σε μία δοκιμή απευθείας σύγκρισης που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών, τα άτομα έλαβαν μία μόνο δόση είτε του Prevenar 13 είτε του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου. Στην ίδια μελέτη μία άλλη ομάδα ενηλίκων ηλικίας 50-59 ετών και μία άλλη ομάδα ενηλίκων ηλικίας 18-49 ετών έλαβαν μία μόνο δόση του Prevenar 13.

Ο πίνακας 7 συγκρίνει τους OPA GMTs, 1 μήνα μετά τη δόση, σε άτομα ηλικίας 60-64 ετών που τους χορηγήθηκε είτε μία μόνο δόση του Prevenar 13 ή του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου, και σε άτομα ηλικίας 50-59 ετών που τους χορηγήθηκε μία μόνο δόση του Prevenar 13.

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

<sup>α</sup> Η μη-κατωτέρω ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 0,5.

<sup>β</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 1.

<sup>γ</sup> Για τον ορότυπο 6A<sup>†</sup>, ο οποίος είναι μοναδικός στο Prevenar 13, μία στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2- άκρων του 95 % CI δεδομένου ότι η GMR είναι μεγαλύτερη από 2.

Στους ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών, οι OPA GMTs στο Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των OPA GMTs που προκλήθηκαν στο 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τους 12 ορότυπους που είναι κοινοί στα δύο εμβόλια. Για 9 ορότυπους οι τίτλοι OPA έδειξαν να είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι σε αυτούς που έλαβαν Prevenar 13.

Στους ενήλικες ηλικίας 50-59 ετών, οι OPA GMTs και στους 13 ορότυπους του Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των αποκρίσεων του Prevenar 13 σε ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών. Για 9 ορότυπους, οι ανοσολογικές αποκρίσεις σχετίζονταν με την ηλικία, με τους ενήλικες στην ομάδα ηλικιών των 50-59 ετών να δείχνουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες αποκρίσεις από τους ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών.

Σε όλους τους ενήλικες ηλικίας  $\geq 50$  ετών οι οποίοι έλαβαν μία μόνο δόση του Prevenar 13, οι τίτλοι

ΟΡΑ για τον ορότυπο 6Α ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι από ότι στους ενήλικες  $\geq 60$  ετών οι οποίοι έλαβαν μία μόνο δόση του 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου.

Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13, οι τίτλοι ΟΡΑ είχαν μειωθεί σε σχέση με ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό, ωστόσο οι τίτλοι ΟΡΑ για όλους τους ορότυπους παρέμειναν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στην έναρξη.

	Επίπεδα ΟΡΑ GMT στην έναρξη	Επίπεδα ΟΡΑ GMT ένα χρόνο μετά το Prevenar 13
Ενήλικες ηλικίας 50-59 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο	5 έως 45	20 έως 1234
Ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο	5 έως 37	19 έως 733

Ο Πίνακας 8 δείχνει τους ΟΡΑ GMTs 1 μήνα μετά τη χορήγηση μίας μόνο δόσης Prevenar 13 σε άτομα ηλικίας 18-49 ετών σε σύγκριση με άτομα ηλικίας 60-64 ετών.

<b>Πίνακας 8: ΟΡΑ GMTs σε ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών και 60-64 ετών που τους χορηγήθηκε Prevenar 13<sup>α,β</sup></b>				
	<b>18-49 ετών N=836-866</b>	<b>60-64 ετών N=359-404</b>	<b>18-49 ετών σε σχέση με 60-64 ετών</b>	
<b>Ορότυπος</b>	<b>GMT<sup>β</sup></b>	<b>GMT<sup>β</sup></b>	<b>GMR</b>	<b>(95% CI<sup>γ</sup>)</b>
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>α</sup> Η μη κατωτερότητα ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 0,5.

<sup>β</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 1.

<sup>γ</sup> Ως διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs) για την αναλογία νοούνται οι αντίστροφοι μετασχηματισμοί ενός διαστήματος εμπιστοσύνης βάσει της κατανομής t (κατανομή «Student») για τη μέση διαφορά των λογαρίθμων των μεγεθών.

Στους ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών, οι ΟΡΑ GMTs και στους 13 ορότυπους του Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των αποκρίσεων του Prevenar 13 σε ενήλικες ηλικίας 60-64 ετών.

Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13, οι τίτλοι ΟΡΑ είχαν μειωθεί σε σύγκριση με ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό, ωστόσο οι τίτλοι ΟΡΑ για όλους τους ορότυπους παρέμειναν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στην έναρξη.

	Επίπεδα OPA GMT στην έναρξη	Επίπεδα OPA GMT ένα χρόνο μετά το Prevenar 13
Ενήλικες ηλικίας 18-49 ετών που δεν έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο	5 έως 186	23 έως 2948

*Ενήλικες προηγουμένως εμβολιασμένοι με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο*  
Οι ανοσολογικές αποκρίσεις του Prevenar 13 και του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου συγκρίθηκαν σε μία δοκιμή απευθείας σύγκρισης σε ενήλικες ηλικίας  $\geq 70$  ετών, οι οποίοι είχαν λάβει μία μόνο δόση του πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου τουλάχιστον 5 έτη πριν τη μελέτη εμβολιασμού.

Ο πίνακας 9 συγκρίνει τους OPA GMTs, 1 μήνα μετά τη χορήγηση πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου σε ενήλικες ηλικίας  $\geq 70$  ετών οι οποίοι έλαβαν μία μόνο δόση είτε του Prevenar 13 ή του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου.

<b>Πίνακας 9 - OPA GMTs, σε ενήλικες ηλικίας <math>\geq 70</math> ετών οι οποίοι έλαβαν πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο είτε Prevenar 13 ή 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο (PPSV23)<sup>α,β,γ</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>OPA GMT Prevenar σε Σχέση με PPSV23</b>	
<b>Ορότυπος</b>	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17, 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91, 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93, 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55, 2,63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9,6	(7,00, 13,26)
6B	1261	417	3,0	(2,21, 4,13)
7F	245	160	1,5	(1,07, 2,18)
9V	181	90	2,0	(1,36, 2,97)
14	280	285	1,0	(0,73, 1,33)
18C	907	481	1,9	(1,42, 2,50)
19A	354	200	1,8	(1,43, 2,20)
19F	333	214	1,6	(1,17, 2,06)
23F	158	43	3,7	(2,69, 5,09)

<sup>α</sup> Η μη-κατωτερότητα ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2 άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 0,5  
<sup>β</sup> Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI, δεδομένου ότι η GMR ήταν μεγαλύτερη από 1.  
<sup>γ</sup> Για τον ορότυπο 6A<sup>†</sup>, ο οποίος είναι μοναδικός στο Prevenar 13, μία στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απάντηση ορίστηκε ως το χαμηλότερο όριο των 2-άκρων του 95 % CI για GMR μεγαλύτερη από 2.

Στους ενήλικες που εμβολιάστηκαν με το πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο τουλάχιστον 5 έτη πριν από την κλινική μελέτη, οι OPA GMTs στο Prevenar 13 δεν ήταν κατώτεροι των αποκρίσεων στο 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τους 12 κοινούς ορότυπους. Επιπρόσθετα, στη συγκεκριμένη μελέτη είχαν καταδειχθεί στατιστικά σημαντικά μεγαλύτεροι OPA GMTs για τους 10 από τους 12 κοινούς ορότυπους. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις για τον ορότυπο 6A ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13 από ότι μετά το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο.

Ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό με το Prevenar 13 σε ενήλικες ηλικίας 70 ετών και άνω οι οποίοι εμβολιάστηκαν με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο, τουλάχιστον 5 έτη πριν την εισαγωγή στην μελέτη, οι τίτλοι OPA είχαν μειωθεί σε σύγκριση με ένα μήνα μετά τον

εμβολιασμό, ωστόσο οι τίτλοι OPA για όλους τους ορότυπους παρέμειναν σε υψηλότερα επίπεδα από ότι στην έναρξη.

	Επίπεδα OPA GMT στην έναρξη	Επίπεδα OPA GMT ένα χρόνο μετά το Prevenar 13
Ενήλικες ηλικίας $\geq 70$ ετών εμβολιασμένοι με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο τουλάχιστον 5 χρόνια πριν	9 έως 122	18 έως 381

#### Ανοσολογικές αποκρίσεις στους Ειδικούς Πληθυσμούς

Άτομα που πάσχουν από τις παθήσεις που περιγράφονται παρακάτω διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πνευμονιοκοκκικής νόσου. Η κλινική συσχέτιση των επιπέδων αντισωμάτων που επιτυγχάνονται από το Prevenar 13 σε αυτούς τους ειδικούς πληθυσμούς δεν είναι γνωστή.

##### *Δρεπανοκυτταρική νόσος*

Μία μελέτη ενός σκέλους, ανοικτής θεραπείας στη Γαλλία, την Ιταλία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τις Η.Π.Α., το Λίβανο, την Αίγυπτο και τη Σαουδική Αραβία, κατά την οποία χορηγήθηκαν 2 δόσεις του Prevenar 13 σε διάστημα 6 μηνών ή μία από την άλλη, διεξήχθη σε 158 παιδιά και εφήβους  $\geq 6$  έως  $< 18$  ετών με δρεπανοκυτταρική νόσο, τα οποία είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με μία ή περισσότερες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη. Μετά τον πρώτο εμβολιασμό, το Prevenar 13 πέτυχε επίπεδα αντισωμάτων, μετρημένα τόσο κατά IgG GMC όσο και κατά OPA GMT, τα οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από τον εμβολιασμό. Μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που προέκυψαν μετά την πρώτη δόση. Ένα χρόνο μετά τη δεύτερη δόση, τα επίπεδα αντισωμάτων που μετρώνται τόσο με IgG GMC όσο και με OPA GMT ήταν υψηλότερα από τα επίπεδα πριν από την πρώτη δόση του Prevenar 13, με εξαίρεση τα IgG GMC για τους ορότυπους 3 και 5, που ήταν αριθμητικά παρόμοια.

##### *Πρόσθετα δεδομένα ανοσογονικότητας του Prevenar (7-δύναμο): παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο*

Η ανοσογονικότητα του Prevenar μελετήθηκε σε μία ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη σε 49 βρέφη με δρεπανοκυτταρική νόσο. Τα παιδιά εμβολιάστηκαν με Prevenar (3 δόσεις με ένα μήνα διαφορά μεταξύ τους, από την ηλικία των 2 μηνών) και σε 46 από αυτά τα παιδιά χορηγήθηκε επίσης ένα 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στην ηλικία των 15-18 μηνών. Μετά την αρχική ανοσοποίηση, το 95,6 % των παιδιών είχαν επίπεδα αντισωμάτων τουλάχιστον 0,35  $\mu\text{g/ml}$  και για τους επτά ορότυπους που υπάρχουν στο Prevenar. Μία σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στις συγκεντρώσεις των αντισωμάτων έναντι των επτά οροτύπων μετά τον πολυσακχαριδικό εμβολιασμό, υποδεικνύοντας ότι η ανοσολογική μνήμη λειτούργησε επαρκώς.

##### *Λοίμωξη από HIV*

##### *Παιδιά και ενήλικες που δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο*

Τα παιδιά και οι ενήλικες που έχουν προσβληθεί από τον ιό HIV, με  $\text{CD4} \geq 200$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  (μέση τιμή 717,0 κύτταρα/ $\mu\text{L}$ ), ιικό φορτίο  $< 50.000$  αντίγραφα/ $\text{mL}$  (μέση τιμή 2090,0 αντίγραφα/ $\text{mL}$ ), χωρίς ενεργό ασθένεια που σχετίζεται με AIDS, και οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, έλαβαν 3 δόσεις του Prevenar 13. Σύμφωνα με τις γενικές συστάσεις, στη συνέχεια χορηγήθηκε μία άπαξ δόση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου. Τα εμβόλια χορηγήθηκαν ανά διαστήματα 1 μήνα. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις εκτιμήθηκαν σε 259-270 αξιολογήσιμους ασθενείς περίπου 1 μήνα μετά από κάθε δόση εμβολίου. Μετά την πρώτη δόση, το Prevenar 13 πέτυχε επίπεδα αντισωμάτων, μετρημένα τόσο κατά IgG GMC όσο και κατά OPA GMT, τα οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από τον εμβολιασμό. Μετά τη χορήγηση της δεύτερης και τρίτης δόσης του Prevenar 13, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν παρόμοιες ή υψηλότερες από εκείνες που προέκυψαν μετά την πρώτη δόση.

*Ενήλικες που έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πνευμονιοκοκκικό πολυσακχαριδικό εμβόλιο*

Ενήλικες με λοίμωξη από HIV  $\geq 18$  ετών με CD4  $\geq 200$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  (μέση τιμή 609,1 κύτταρα/ $\mu\text{L}$ ) και ιικό φορτίο  $< 50.000$  αντίγραφα/ $\text{mL}$  (μέση τιμή 330,6 αντίγραφα/ $\text{mL}$ ), χωρίς ενεργή νόσο σχετιζόμενη με το AIDS, και οι οποίοι είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την εγγραφή τους στη μελέτη, έλαβαν 3 δόσεις του Prevenar 13, κατά την εγγραφή, στους 6 μήνες και στους 12 μήνες μετά την πρώτη δόση του Prevenar 13. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις αξιολογήθηκαν σε 231-255 αξιολογήσιμους ασθενείς περίπου 1 μήνα μετά από κάθε δόση του Prevenar 13. Μετά την πρώτη δόση, το Prevenar 13 πέτυχε επίπεδα αντισωμάτων, μετρημένα τόσο κατά IgG GMC όσο και κατά OPA GMT, τα οποία ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από τον εμβολιασμό. Μετά τη χορήγηση της δεύτερης και τρίτης δόσης του Prevenar 13, οι ανοσολογικές αποκρίσεις ήταν συγκρίσιμες ή υψηλότερες από εκείνες που προέκυψαν μετά την πρώτη δόση. Στη μελέτη, 162 ασθενείς είχαν λάβει μία προηγούμενη δόση του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου, 143 ασθενείς είχαν λάβει 2 προηγούμενες δόσεις και 26 ασθενείς περισσότερες από 2 προηγούμενες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου. Οι ασθενείς που έλαβαν δύο ή περισσότερες προηγούμενες δόσεις του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου παρουσίασαν παρόμοια ανοσολογική απόκριση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μία μόνο προηγούμενη δόση.

*Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων*

Τα παιδιά και οι ενήλικες με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) ηλικίας  $\geq 2$  ετών με πλήρη αιματολογική ύφεση της υποκείμενης νόσου ή με πολύ καλή μερική ύφεση σε περίπτωση λεμφώματος και μυελώματος έλαβαν τρεις δόσεις του Prevenar 13 με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Η πρώτη δόση χορηγήθηκε 3 έως 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση HSCT. Μία τέταρτη (αναμνηστική) δόση του Prevenar 13 χορηγήθηκε 6 μήνες μετά την τρίτη δόση. Σύμφωνα με τις γενικές συστάσεις, μία άπαξ δόση του 23-δύναμου πνευμονιοκοκκικού πολυσακχαριδικού εμβολίου χορηγήθηκε 1 μήνα μετά την τέταρτη δόση του Prevenar 13. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις, όπως μετρήθηκαν μέσω IgG GMC, εκτιμήθηκαν σε 168-211 αξιολογήσιμους ασθενείς περίπου 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό. Το Prevenar 13 πέτυχε αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων μετά από κάθε δόση του Prevenar 13. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις μετά την τέταρτη δόση του Prevenar 13 ήταν σημαντικά αυξημένες για όλους τους ορότυπους σε σύγκριση με το διάστημα μετά την τρίτη δόση. Οι τίτλοι λειτουργικών αντισωμάτων (τίτλοι OPA) δεν μετρήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μονής δόσης και επαναλαμβανόμενων δόσεων, τοπικής ανοχής και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

# **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

## **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Ηλεκτρικό οξύ  
Πολυσορβικό 80  
2-φαινοξυαιθανόλη  
Ύδωρ για ενέσιμα

Για τα ανοσοενισχυτικά, βλ. παράγραφο 2.

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

Μετά την πρώτη χρήση:

Μόλις ανοιχθεί, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών, σε θερμοκρασία 2-8°C. Οι λοιποί χρόνοι και συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

2 ml (4 x 0,5 ml δόσεις) ενέσιμου εναιωρήματος σε περιέκτη (γυαλί Τύπου I) με γκρι πώμα εισχώρησης από καουτσούκ χλωροβουτυλίου χωρίς λάτεξ και σφραγισμένο με αποσπώμενη (flip-off) σφράγιση αλουμινίου και αποσπώμενο (flip-off) πώμα πολυπροπυλενίου.

Συσκευασίες του 1 και των 5, 10, 25 και 50.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κατά τη φύλαξη, μπορεί να παρατηρηθεί λευκό ίζημα και διαυγές υπερκείμενο υγρό. Αυτό δεν αποτελεί ένδειξη αλλοίωσης.

Το εμβόλιο πρέπει να ανακινείται καλά για να λαμβάνεται ένα ομοιογενές λευκό εναιώρημα και πριν τη χορήγηση να εξετάζεται οπτικά για τυχόν σωματίδια και/ή μεταβολή της φυσικής όψης. Μην το χρησιμοποιείτε εάν το περιεχόμενο διαφέρει από το αναμενόμενο.

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Δεκεμβρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Σεπτεμβρίου 2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**



**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Ιρλανδία

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Βέλγιο

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

• **Επίσημη αποδέσμευση παρτίδων**

Σύμφωνα με το άρθρο 114 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η επίσημη αποδέσμευση των παρτίδων πραγματοποιείται από κρατικό εργαστήριο ή από εργαστήριο που έχει οριστεί για τον σκοπό αυτό.

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των (PSURs) για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται

στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

Συσκευασία της 1 προγεμισμένης σύριγγας, των 10 και 50 προγεμισμένων συρίγγων, με ή χωρίς βελόνα – ME BLUE BOX

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα  
συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 δόση (0,5 ml) περιέχει 2,2 μικρογραμμάρια πολυσακχαριτών των οροτύπων 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F και 4,4 μικρογραμμάρια του ορότυπου 6B συζευγμένο με την CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα, προσροφημένο σε φωσφορικό αργίλιο. 1 δόση (0,5 ml) περιέχει 0,125 mg αργίλιο.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Χλωριούχο νάτριο, ηλεκτρικό οξύ, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα

1 προγεμισμένη σύριγγα μίας δόσης (0,5 ml) με χωριστή βελόνα

1 προγεμισμένη σύριγγα μίας δόσης (0,5 ml) χωρίς βελόνα

10 προγεμισμένες σύριγγες μίας δόσης (0,5 ml) με χωριστές βελόνες

10 προγεμισμένες σύριγγες μίας δόσης (0,5 ml) χωρίς βελόνα

50 προγεμισμένες σύριγγες μίας δόσης (0,5 ml) με χωριστές βελόνες

50 προγεμισμένες σύριγγες μίας δόσης (0,5 ml) χωρίς βελόνα

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδομυϊκή χρήση.

Ανακινήστε καλά πριν από τη χορήγηση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Το Prevenar 13 είναι σταθερό σε θερμοκρασίες έως και 25°C για τέσσερις ημέρες. Στο τέλος αυτής της περιόδου το Prevenar 13 θα πρέπει να χρησιμοποιείται ή να απορρίπτεται.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/590/002 – συσκευασία της 1 με χωριστή βελόνα  
EU/1/09/590/001 – συσκευασία της 1 χωρίς βελόνα  
EU/1/09/590/004 – συσκευασία των 10 με χωριστές βελόνες  
EU/1/09/590/003 – συσκευασία των 10 χωρίς βελόνα  
EU/1/09/590/006 – συσκευασία των 50 με χωριστές βελόνες  
EU/1/09/590/005 – συσκευασία των 50 χωρίς βελόνα

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Προγεμισμένη σύριγγα

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα  
IM

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ανακινήστε καλά πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 δόση (0,5 ml)

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1, 5, 10, 25, 50** φιαλίδια μίας δόσης

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα σε φιαλίδιο μίας δόσης  
συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 δόση (0,5 ml) περιέχει 2,2 μικρογραμμάρια πολυσακχαριτών των οροτύπων 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F και 4,4 μικρογραμμάρια του ορότυπου 6B συζευγμένο με την CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα, προσροφημένο σε φωσφορικό αργίλιο. 1 δόση (0,5 ml) περιέχει 0,125 mg αργίλιο.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Χλωριούχο νάτριο, ηλεκτρικό οξύ, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα

1 φιαλίδιο μίας δόσης (0,5 ml)

5 φιαλίδια μίας δόσης (0,5 ml)

10 φιαλίδια μίας δόσης (0,5 ml)

25 φιαλίδια μίας δόσης (0,5 ml)

50 φιαλίδια μίας δόσης (0,5 ml)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδομυϊκή χρήση.

Ανακινήστε καλά πριν από τη χορήγηση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.  
Μην καταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/590/007 – συσκευασία του 1 φιαλιδίου  
EU/1/09/590/008 – συσκευασία των 5 φιαλιδίων  
EU/1/09/590/009 – συσκευασία των 10 φιαλιδίων  
EU/1/09/590/010 – συσκευασία των 25 φιαλιδίων  
EU/1/09/590/011 – συσκευασία των 50 φιαλιδίων

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου μίας δόσης

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα σε φιαλίδιο μίας δόσης  
IM

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ανακινήστε καλά πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 δόση (0,5 ml)

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1, 5, 10, 25, 50 περιέκτες πολλαπλών δόσεων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων  
συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 δόση (0,5 ml) περιέχει 2,2 μικρογραμμάρια πολυσακχαριτών των οροτύπων 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F και 4,4 μικρογραμμάρια του ορότυπου 6B συζευγμένο με την CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα, προσροφημένο σε φωσφορικό αργίλιο. 1 δόση (0,5 ml) περιέχει 0,125 mg αργίλιο.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Χλωριούχο νάτριο, ηλεκτρικό οξύ, πολυσορβικό 80, 2-φαινοξυαιθανόλη και ύδωρ για ενέσιμα

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο εναιώρημα σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων

1 περιέκτης πολλαπλών δόσεων (4 x 0,5 ml δόσεις)

5 περιέκτες πολλαπλών δόσεων (4 x 0,5 ml δόσεις ανά περιέκτης)

10 περιέκτες πολλαπλών δόσεων (4 x 0,5 ml δόσεις ανά περιέκτης)

25 περιέκτες πολλαπλών δόσεων (4 x 0,5 ml δόσεις ανά περιέκτης)

50 περιέκτες πολλαπλών δόσεων (4 x 0,5 ml δόσεις ανά περιέκτης)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ενδομυϊκή χρήση.

Ανακινήστε καλά πριν από τη χορήγηση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Μετά την πρώτη χρήση, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο για μέγιστο διάστημα 28 ημερών.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/09/590/012 – συσκευασία του 1 περιέκτη πολλαπλών δόσεων  
EU/1/09/590/013 – συσκευασία των 5 περιεκτών πολλαπλών δόσεων  
EU/1/09/590/014 – συσκευασία των 10 περιεκτών πολλαπλών δόσεων  
EU/1/09/590/015 – συσκευασία των 25 περιεκτών πολλαπλών δόσεων  
EU/1/09/590/016 – συσκευασία των 50 περιεκτών πολλαπλών δόσεων

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα περιέκτη πολλαπλών δόσεων

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων  
IM

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ανακινήστε καλά πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

4 x 0,5 ml δόσεις

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα

συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε αυτό το εμβόλιο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το εμβόλιο χορηγήθηκε αποκλειστικά για εσάς ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το εμβόλιο σε άλλους.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Prevenar 13 και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε το Prevenar 13
3. Πώς χορηγείται το Prevenar 13
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Prevenar 13
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Prevenar 13 και ποια είναι η χρήση του

Το Prevenar 13 είναι ένα πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο που χορηγείται σε:

- **παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 17 ετών** με σκοπό να βοηθά στην προστασία έναντι νόσων όπως: μηνιγγίτιδα (φλεγμονή γύρω από τον εγκέφαλο), σήψη ή βακτηριαιμία (βακτήρια στην κυκλοφορία του αίματος), πνευμονία (λοίμωξη του πνεύμονα) και λοιμώξεις του ωτός.
- **ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω** με σκοπό να βοηθά στην πρόληψη ασθενειών όπως: πνευμονία (λοίμωξη του πνεύμονα), σήψη ή βακτηριαιμία (βακτήρια στην κυκλοφορία του αίματος) και μηνιγγίτιδα (φλεγμονή γύρω από τον εγκέφαλο), που προκαλούνται από 13 ορότυπους του βακτηρίου *Streptococcus pneumoniae*.

Το Prevenar 13 παρέχει προστασία έναντι 13 τύπων του βακτηρίου *Streptococcus pneumoniae* και αντικαθιστά το Prevenar, το οποίο παρείχε προστασία έναντι 7 τύπων.

Το εμβόλιο δρα βοηθώντας το σώμα να φτιάξει δικά του αντισώματα, τα οποία προστατεύουν εσάς ή το παιδί σας έναντι αυτών των νόσων.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε το Prevenar 13

##### Το Prevenar 13 δε θα πρέπει να χορηγείται:

- εάν εσείς ή το παιδί σας είστε αλλεργικοί (υπερευαίσθητοι) στις δραστικές ουσίες, σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή σε οποιοδήποτε άλλο εμβόλιο που περιέχει διφθεριτική ανατοξίνη.
- εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε μία σοβαρή λοίμωξη με υψηλό πυρετό (πάνω από 38°C). Εάν αυτό συμβαίνει σε εσάς ή στο παιδί σας, τότε ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου εσείς ή το παιδί σας νιώσετε καλύτερα. Μία ελαφριά λοίμωξη, όπως ένα κρυολόγημα, δεν

πρέπει να είναι πρόβλημα. Ωστόσο, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας προηγουμένως.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν τον εμβολιασμό εάν εσείς ή το παιδί σας:

- έχετε ή είχατε ιατρικά προβλήματα μετά από οποιαδήποτε δόση του Prevenar ή του Prevenar 13 όπως μία αλλεργική αντίδραση ή προβλήματα με την αναπνοή.
- έχετε προβλήματα αιμορραγίας ή κάνετε εύκολα μώλωπες.
- έχετε ένα εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (όπως λόγω λοίμωξης από HIV), μπορεί να μη λάβετε το πλήρες όφελος από το Prevenar 13.
- έχετε παρουσιάσει σπασμούς, καθώς μπορεί να χρειαστεί να πάρετε αντιπυρετικά φάρμακα πριν από τη χορήγηση του Prevenar 13. Εάν το παιδί σας αρχίσει να μην ανταποκρίνεται ή παρουσιάσει σπασμούς (κρίσεις) μετά από τον εμβολιασμό, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Βλ. επίσης παράγραφο 4.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν από τον εμβολιασμό, εάν το παιδί σας γεννήθηκε πολύ πρόωρα (στις 28 εβδομάδες κύησης ή πριν από αυτές), καθώς μπορεί να παρουσιαστούν μεγαλύτερα κενά από τα φυσιολογικά μεταξύ των αναπνοών για 2-3 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Βλ. επίσης παράγραφο 4.

Όπως με κάθε εμβόλιο, το Prevenar 13 ενδέχεται να μην προστατεύει όλα τα άτομα που εμβολιάζονται.

Το Prevenar 13 θα προστατεύσει παιδιά μόνο από λοιμώξεις του ωτός που οφείλονται στους τύπους *Streptococcus pneumoniae* για τους οποίους έχει αναπτυχθεί το εμβόλιο. Δε θα προστατεύσει έναντι άλλων λοιμωδών παραγόντων που μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις του ωτός.

### **Άλλα φάρμακα /εμβόλια και Prevenar 13**

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να χορηγήσετε στο παιδί σας παρακεταμόλη ή άλλα φάρμακα που μειώνουν τον πυρετό πριν χορηγηθεί το Prevenar 13. Αυτό θα σας βοηθήσει να μειωθούν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες του Prevenar 13.

Ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ή έχετε λάβει πρόσφατα άλλο εμβόλιο.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Prevenar 13 δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ορισμένες από τις επιδράσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το Prevenar 13 περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

### 3. Πώς χορηγείται το Prevenar 13

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα ενέσει τη συνιστώμενη δόση (0,5 ml) του εμβολίου μέσα στο μυ του χεριού σας ή στο μυ του χεριού ή του ποδιού του παιδιού σας.

#### Βρέφη ηλικίας 6 εβδομάδων έως 6 μηνών

Τυπικά, το παιδί σας θα πρέπει να λάβει ένα αρχικό σχήμα τριών ενέσεων του εμβολίου, ακολουθούμενο από μία αναμνηστική δόση.

- Η πρώτη ένεση μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των έξι εβδομάδων.
- Κάθε ένεση θα δίνεται με διαφορά τουλάχιστον ενός μήνα.
- Μία τέταρτη ένεση (αναμνηστική) θα δοθεί στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών.
- Θα ενημερωθείτε για το πότε το παιδί σας θα πρέπει να έρθει ξανά για την επόμενη ένεση.

Σύμφωνα με επίσημες συστάσεις στη χώρα σας, ένα εναλλακτικό σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τον γιατρό σας. Παρακαλούμε απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας για περαιτέρω πληροφορίες.

#### Πρόωρα βρέφη

Το παιδί σας θα λάβει ένα αρχικό σχήμα τριών ενέσεων. Η πρώτη ένεση μπορεί να χορηγηθεί το νωρίτερο σε ηλικία έξι εβδομάδων, με διάστημα τουλάχιστον ενός μήνα μεταξύ των δόσεων. Το παιδί σας θα λάβει την τέταρτη ένεση (αναμνηστική) σε ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών.

#### Μη εμβολιασμένα βρέφη, παιδιά και έφηβοι ηλικίας άνω των 7 μηνών

Βρέφη ηλικίας **7 έως 11 μηνών** θα πρέπει να λάβουν δύο ενέσεις. Κάθε ένεση θα δίνεται με διαφορά τουλάχιστον ενός μήνα. Μία τρίτη ένεση θα δοθεί στο δεύτερο χρόνο ζωής.

Παιδιά ηλικίας **12 έως 23 μηνών** θα πρέπει να λάβουν δύο ενέσεις. Κάθε ένεση θα δίνεται με διαφορά τουλάχιστον δύο μηνών.

Παιδιά ηλικίας **2 έως 17 ετών** θα πρέπει να λάβουν μία ένεση.

#### Βρέφη, παιδιά και έφηβοι προηγουμένως εμβολιασμένα με Prevenar

Βρέφη και παιδιά που έχουν λάβει προηγουμένως Prevenar μπορεί να λάβουν Prevenar 13 ώστε να ολοκληρώσουν τη σειρά των ενέσεων.

Για παιδιά ηλικίας **1 έως 5 ετών** προηγουμένως εμβολιασμένα με Prevenar ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος θα συστήσουν πόσες ενέσεις του Prevenar 13 απαιτούνται.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας **6 έως 17 ετών** θα πρέπει να λάβουν μία ένεση.

Είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού, ή του νοσοκόμου ώστε το παιδί σας να ολοκληρώσει τη σειρά των ενέσεων.

Εάν ξεχάσετε να επαναλάβετε την επίσκεψη στον προγραμματισμένο χρόνο, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού, ή του νοσοκόμου.

#### Ενήλικες

Οι ενήλικες θα πρέπει να λάβουν μία δόση.

Ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν σας έχει χορηγηθεί πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στο παρελθόν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του Prevenar 13, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

Άτομα που θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης από πνευμονιόκοκκο (όπως εκείνα με δρεπανοκυτταρική νόσο ή λοίμωξη από HIV), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, μπορούν να λάβουν τουλάχιστον μία δόση του Prevenar 13.

Τα άτομα με μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων μπορούν να λάβουν τρεις ενέσεις, με την πρώτη να χορηγείται 3 έως 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Μία τέταρτη ένεση (αναμνηστική), συνιστάται 6 μήνες μετά την τρίτη ένεση.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα εμβόλια, έτσι και το Prevenar 13 μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρθηκαν για το Prevenar 13 σε βρέφη και παιδιά (ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών):**

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Μειωμένη όρεξη
- Πυρετός, ευερεθιστότητα, πόνος, ευαισθησία, ερυθρότητα, πρήξιμο ή σκλήρυνση στο σημείο του εμβολιασμού, νωθρότητα, ανήσυχος ύπνος
- Ερυθρότητα, σκλήρυνση, πρήξιμο στο σημείο του εμβολιασμού από 2,5 cm -7,0 cm (μετά την αναμνηστική δόση και σε μεγαλύτερα παιδιά [ηλικίας 2 έως 5 ετών])

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Έμετος, διάρροια
- Πυρετός υψηλότερος από 39°C, ευαισθησία στο σημείο του εμβολιασμού που επηρεάζει την κίνηση, ερυθρότητα, σκλήρυνση, πρήξιμο στο σημείο του εμβολιασμού από 2,5 cm -7,0 cm (μετά τον αρχικό κύκλο των ενέσεων)
- Εξάνθημα

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 100 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Σπασμοί (ή κρίσεις), συμπεριλαμβανομένων αυτών που προκαλούνται από υψηλό πυρετό
- Εξάνθημα (κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό)
- Ερυθρότητα, πρήξιμο, ή σκλήρυνση στο σημείο του εμβολιασμού περισσότερο από 7 cm, κλάμα

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 1.000 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Κατέρρευση ή κατάσταση παρόμοια της καταπληξίας (υποτονικό-υποαντιδραστικό επεισόδιο)
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένου του πρηξίματος στο πρόσωπο και/ή στα χείλη, δυσκολία στην αναπνοή

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρθηκαν για το Prevenar 13 σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 έως 17 ετών):**

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Μειωμένη όρεξη
- Ευερεθιστότητα, πόνος, ευαισθησία, ερυθρότητα, πρήξιμο ή σκλήρυνση στο σημείο του εμβολιασμού, νωθρότητα, ανήσυχος ύπνος, ευαισθησία στο σημείο του εμβολιασμού η οποία επηρεάζει την κίνηση

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Πονοκέφαλοι
- Έμετος, διάρροια
- Εξάνθημα (κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό)
- Πυρετός

Τα παιδιά και οι έφηβοι με λοίμωξη από HIV, δρεπανοκυτταρική νόσο ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων παρουσίασαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης πονοκεφάλων, έμετου, διάρροιας, πυρετού, κόπωσης, πόνου των αρθρώσεων και των μυών ήταν πολύ συχνή.

Σε βρέφη που γεννήθηκαν πολύ πρόωρα (στις 28 εβδομάδες κύησης ή πριν από αυτές), μπορεί να συμβούν μεγαλύτερα κενά από το φυσιολογικό μεταξύ των αναπνοών 2-3 μέρες μετά τον εμβολιασμό.

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρθηκαν για το Prevenar 13 σε ενήλικες:**

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Μειωμένη όρεξη, πονοκέφαλοι, διάρροια, έμετος (για άτομα ηλικίας 18 έως 49 ετών)
- Ρίγη, κόπωση, εξάνθημα, πόνος, ερυθρότητα, πρήξιμο, σκληρότητα ή ευαισθησία στο σημείο του εμβολιασμού που επηρεάζει την κίνηση του χεριού (οξύ άλγος ή ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού για άτομα ηλικίας 18 έως 39 ετών και έντονος περιορισμός των κινήσεων του βραχίονα για άτομα ηλικίας 18 έως 39 ετών)
- Επιδείνωση του πόνου ή δημιουργία νέου πόνου στις αρθρώσεις, επιδείνωση του πόνου ή δημιουργία νέου πόνου στους μύες σας
- Πυρετός (για άτομα ηλικίας 18 έως 29 ετών)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Έμετος (για άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω), πυρετός (για άτομα ηλικίας 30 ετών και άνω)

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 100 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Ναυτία
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένου του πρηξίματος στο πρόσωπο και/ή στα χείλη, δυσκολία στην αναπνοή
- Διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια) κοντά στο σημείο του εμβολιασμού, όπως κάτω από το μπράτσο

Οι ενήλικες με λοίμωξη από HIV εμφάνισαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα εμφάνισης πυρετού και εμέτου ήταν πολύ συχνή, ενώ της ναυτίας συχνή.

Οι ενήλικες με μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων παρουσίασαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα εμφάνισης πυρετού και εμέτου ήταν πολύ συχνή.

**Οι ακόλουθες πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με το Prevenar 13 από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας (καρδιαγγειακή κατέρρευση), αγγειοίδημα (πρήξιμο στα χείλη, το πρόσωπο ή τον φάρυγγα)
- Εξάνθημα (κνίδωση), ερυθρότητα και ερεθισμός (δερματίτιδα) και φαγούρα (κνησμός) στο σημείο του εμβολιασμού, έξαψη
- Διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια) κοντά στο σημείο του εμβολιασμού, όπως κάτω από το μπράτσο ή στη βουβωνική χώρα
- Ένα εξάνθημα που προκαλεί κόκκινες κνησμώδεις κηλίδες (πολύμορφο ερύθημα)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Prevenar 13**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Το Prevenar 13 είναι σταθερό σε θερμοκρασίες έως και 25°C για τέσσερις ημέρες. Στο τέλος αυτής της περιόδου το Prevenar 13 θα πρέπει να χρησιμοποιείται ή να απορρίπτεται. Τα δεδομένα αυτά προορίζονται για την καθοδήγηση των επαγγελματιών του τομέα υγειονομικής περίθαλψης σε περίπτωση προσωρινών αποκλίσεων της θερμοκρασίας.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Prevenar 13

Οι δραστικές ουσίες είναι πολυσακχαρίτες συζευγμένοι με την πρωτεΐνη-φορέα CRM<sub>197</sub> που αποτελούνται από:

- 2,2 μικρογραμμάρια πολυσακχαριτών των οροτύπων 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F και 23F
- 4,4 μικρογραμμάρια πολυσακχαριτών του ορότυπου 6B

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου 32 μικρογραμμάρια CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα, προσροφημένα σε φωσφορικό αργίλιο (0,125 mg αργίλιο).

Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, ηλεκτρικό οξύ, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Prevenar 13 και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το εμβόλιο είναι ένα λευκό ενέσιμο εναιώρημα, διατίθεται σε προγεμισμένη σύριγγα μίας δόσης (0,5 ml). Συσκευασίες των 1, 10 και 50, με ή χωρίς βελόνα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την αποδέσμευση παρτίδων:  
Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas  
Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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



**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvijā**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

---

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Κατά τη φύλαξη, μπορεί να παρατηρηθεί λευκό ίζημα και διαυγές υπερκείμενο υγρό. Αυτό δεν αποτελεί ένδειξη αλλοίωσης.

Εξετάστε οπτικά για τυχόν ξένα σωματίδια και/ή μεταβολή της φυσικής του όψης. Μην το χρησιμοποιήσετε αν κάτι από αυτά βρεθεί.

Προτού αφαιρέσετε τον αέρα από τη σύριγγα, ανακινήστε καλά για να λάβετε ένα ομοιογενές λευκό εναιώρημα.

Χορηγήστε ολόκληρη τη δόση.

Το Prevenar 13 προορίζεται για ενδομυϊκή χρήση μόνο. Μην το χορηγείτε ενδαγγειακά.

Το Prevenar 13 δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα εμβόλια στην ίδια σύριγγα.

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί παράλληλα με άλλα εμβόλια της παιδικής ηλικίας. Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί διαφορετικό σημείο εμβολιασμού.

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω ταυτόχρονα με το τριδύναμο ή το τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα σε φιαλίδιο μίας δόσης**  
συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε αυτό το εμβόλιο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το εμβόλιο χορηγήθηκε αποκλειστικά για εσάς ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το εμβόλιο σε άλλους.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Prevenar 13 και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε το Prevenar 13
3. Πώς χορηγείται το Prevenar 13
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Prevenar 13
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Prevenar 13 και ποια είναι η χρήση του

Το Prevenar 13 είναι ένα πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο που χορηγείται σε:

- **παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 17 ετών** με σκοπό να βοηθά στην προστασία έναντι νόσων όπως: μηνιγγίτιδα (φλεγμονή γύρω από τον εγκέφαλο), σήψη ή βακτηριαιμία (βακτήρια στην κυκλοφορία του αίματος), πνευμονία (λοιμώξη του πνεύμονα) και λοιμώξεις του ωτός.
- **ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω** με σκοπό να βοηθά στην πρόληψη ασθενειών όπως πνευμονία (λοιμώξη του πνεύμονα), σήψη ή βακτηριαιμία (βακτήρια στην κυκλοφορία του αίματος) και μηνιγγίτιδα (φλεγμονή γύρω από τον εγκέφαλο), που προκαλούνται από 13 ορότυπους του βακτηρίου *Streptococcus pneumoniae*.

Το Prevenar 13 παρέχει προστασία έναντι 13 τύπων του βακτηρίου *Streptococcus pneumoniae* και αντικαθιστά το Prevenar, το οποίο παρείχε προστασία έναντι 7 τύπων.

Το εμβόλιο δρα βοηθώντας το σώμα να φτιάξει δικά του αντισώματα, τα οποία προστατεύουν εσάς ή το παιδί σας έναντι αυτών των νόσων.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε το Prevenar 13

**Το Prevenar 13 δε θα πρέπει να χορηγείται:**

- εάν εσείς ή το παιδί σας είστε αλλεργικοί (υπερευαίσθητοι) στις δραστικές ουσίες σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή σε οποιοδήποτε άλλο εμβόλιο που περιέχει διφθεριτική ανατοξίνη.
- εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε μία σοβαρή λοίμωξη με υψηλό πυρετό (πάνω από 38°C). Εάν αυτό συμβαίνει σε εσάς ή στο παιδί σας, τότε ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου εσείς ή το παιδί σας νιώσετε καλύτερα. Μία ελαφριά λοίμωξη, όπως ένα κρυολόγημα, δεν

πρέπει να είναι πρόβλημα. Ωστόσο, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας προηγουμένως.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν τον εμβολιασμό εάν εσείς ή το παιδί σας:

- έχετε ή είχατε ιατρικά προβλήματα μετά από οποιαδήποτε δόση του Prevenar ή του Prevenar 13 όπως μία αλλεργική αντίδραση ή προβλήματα με την αναπνοή.
- έχετε προβλήματα αιμορραγίας ή κάνετε εύκολα μώλωπες.
- έχετε ένα εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (όπως λόγω λοίμωξης από HIV), μπορεί να μη λάβετε το πλήρες όφελος από το Prevenar 13.
- έχετε παρουσιάσει σπασμούς, καθώς μπορεί να χρειαστεί να πάρετε αντιτυρετικά φάρμακα πριν από τη χορήγηση του Prevenar 13. Εάν το παιδί σας αρχίσει να μην ανταποκρίνεται ή παρουσιάσει σπασμούς (κρίσεις) μετά από τον εμβολιασμό, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Βλ. επίσης παράγραφο 4.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν από τον εμβολιασμό, εάν το παιδί σας γεννήθηκε πολύ πρόωρα (στις 28 εβδομάδες κύησης ή πριν από αυτές), καθώς μπορεί να παρουσιαστούν μεγαλύτερα κενά από τα φυσιολογικά μεταξύ των αναπνοών για 2-3 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Βλ. επίσης παράγραφο 4.

Όπως με κάθε εμβόλιο, το Prevenar 13 ενδέχεται να μην προστατεύει όλα τα άτομα που εμβολιάζονται.

Το Prevenar 13 θα προστατεύσει παιδιά μόνο από λοιμώξεις του ωτός που οφείλονται στους τύπους *Streptococcus pneumoniae* για τους οποίους έχει αναπτυχθεί το εμβόλιο. Δε θα προστατεύσει έναντι άλλων λοιμωδών παραγόντων που μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις του ωτός.

### **Άλλα φάρμακα /εμβόλια και Prevenar 13**

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να χορηγήσετε στο παιδί σας παρακεταμόλη ή άλλα φάρμακα που μειώνουν τον πυρετό πριν χορηγηθεί το Prevenar 13. Αυτό θα σας βοηθήσει να μειωθούν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες του Prevenar 13.

Ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ή έχετε λάβει πρόσφατα άλλο εμβόλιο.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Prevenar 13 δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ορισμένες από τις επιδράσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το Prevenar 13 περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς χορηγείται το Prevenar 13

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα ενέσει τη συνιστώμενη δόση (0,5 ml) του εμβολίου μέσα στο μυ του χεριού σας ή στο μυ του χεριού ή του ποδιού του παιδιού σας.

#### Βρέφη ηλικίας 6 εβδομάδων έως 6 μηνών

Τυπικά, το παιδί σας θα πρέπει να λάβει ένα αρχικό σχήμα τριών ενέσεων του εμβολίου, ακολουθούμενο από μία αναμνηστική δόση.

- Η πρώτη ένεση μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των έξι εβδομάδων.
- Κάθε ένεση θα δίνεται με διαφορά τουλάχιστον ενός μήνα.
- Μία τέταρτη ένεση (αναμνηστική) θα δοθεί στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών.
- Θα ενημερωθείτε για το πότε το παιδί σας θα πρέπει να έρθει ξανά για την επόμενη ένεση.

Σύμφωνα με επίσημες συστάσεις στη χώρα σας, ένα εναλλακτικό σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τον γιατρό σας. Παρακαλούμε απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας για περαιτέρω πληροφορίες.

#### Πρόωρα βρέφη

Το παιδί σας θα λάβει ένα αρχικό σχήμα τριών ενέσεων. Η πρώτη ένεση μπορεί να χορηγηθεί το νωρίτερο σε ηλικία έξι εβδομάδων, με διάστημα τουλάχιστον ενός μήνα μεταξύ των δόσεων. Το παιδί σας θα λάβει την τέταρτη ένεση (αναμνηστική) σε ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών.

#### Μη εμβολιασμένα βρέφη, παιδιά και έφηβοι ηλικίας άνω των 7 μηνών

Βρέφη ηλικίας **7 έως 11 μηνών** θα πρέπει να λάβουν δύο ενέσεις. Κάθε ένεση θα δίνεται με διαφορά τουλάχιστον ενός μήνα. Μία τρίτη ένεση θα δοθεί στο δεύτερο χρόνο ζωής.

Παιδιά ηλικίας **12 έως 23 μηνών** θα πρέπει να λάβουν δύο ενέσεις. Κάθε ένεση θα δίνεται με διαφορά τουλάχιστον δύο μηνών.

Παιδιά ηλικίας **2 έως 17 ετών** θα πρέπει να λάβουν μία ένεση.

#### Βρέφη, παιδιά και έφηβοι προηγουμένως εμβολιασμένα με Prevenar

Βρέφη και παιδιά που έχουν λάβει προηγουμένως Prevenar μπορεί να λάβουν Prevenar 13 ώστε να ολοκληρώσουν τη σειρά των ενέσεων.

Για παιδιά ηλικίας **1 έως 5 ετών** προηγουμένως εμβολιασμένα με Prevenar ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος θα συστήσουν πόσες ενέσεις του Prevenar 13 απαιτούνται.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας **6 έως 17 ετών** θα πρέπει να λάβουν μία ένεση.

Είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού, ή του νοσοκόμου ώστε το παιδί σας να ολοκληρώσει τη σειρά των ενέσεων.

Εάν ξεχάσετε να επαναλάβετε την επίσκεψη στον προγραμματισμένο χρόνο, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού, ή του νοσοκόμου.

## Ενήλικες

Οι ενήλικες θα πρέπει να λάβουν μία δόση.

Ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν σας έχει χορηγηθεί πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στο παρελθόν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του Prevenar 13, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

## Ειδικοί πληθυσμοί

Άτομα που θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης από πνευμονιόκοκκο (όπως εκείνα με δρεπανοκυτταρική νόσο ή λοίμωξη από HIV), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, μπορούν να λάβουν τουλάχιστον μία δόση του Prevenar 13.

Τα άτομα με μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων μπορούν να λάβουν τρεις ενέσεις, με την πρώτη να χορηγείται 3 έως 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Μία τέταρτη ένεση (αναμνηστική) συνιστάται 6 μήνες μετά την τρίτη ένεση.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα εμβόλια, έτσι και το Prevenar 13 μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρθηκαν για το Prevenar 13 σε βρέφη και παιδιά (ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών):**

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Μειωμένη όρεξη
- Πυρετός, ευερεθιστότητα, πόνος, ευαισθησία, ερυθρότητα, πρήξιμο ή σκλήρυνση στο σημείο του εμβολιασμού, νωθρότητα, ανήσυχος ύπνος
- Ερυθρότητα, σκλήρυνση, πρήξιμο στο σημείο του εμβολιασμού από 2,5 cm -7,0 cm (μετά την αναμνηστική δόση και σε μεγαλύτερα παιδιά [ηλικίας 2 έως 5 ετών])

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Έμετος, διάρροια
- Πυρετός υψηλότερος από 39°C, ευαισθησία στο σημείο του εμβολιασμού που επηρεάζει την κίνηση, ερυθρότητα, σκλήρυνση, πρήξιμο στο σημείο του εμβολιασμού από 2,5 cm -7,0 cm (μετά τον αρχικό κύκλο των ενέσεων)
- Εξάνθημα

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 100 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Σπασμοί (ή κρίσεις), συμπεριλαμβανομένων αυτών που προκαλούνται από υψηλό πυρετό
- Εξάνθημα (κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό)

- Ερυθρότητα, πρήξιμο, ή σκλήρυνση στο σημείο του εμβολιασμού περισσότερο από 7 cm, κλάμα

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 1.000 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Κατέρρευση ή κατάσταση παρόμοια της καταπληξίας (υποτονικό-υποαντιδραστικό επεισόδιο)
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένου του πρηξίματος στο πρόσωπο και/ή στα χείλη, δυσκολία στην αναπνοή

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρθηκαν για το Prevenar 13 σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 έως 17 ετών):**

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Μειωμένη όρεξη
- Ευερεθιστότητα, πόνος, ευαισθησία, ερυθρότητα, πρήξιμο ή σκλήρυνση στο σημείο του εμβολιασμού, νωθρότητα, ανήσυχος ύπνος, ευαισθησία στο σημείο του εμβολιασμού η οποία επηρεάζει την κίνηση

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Πονοκέφαλοι
- Έμετος, διάρροια
- Εξάνθημα (κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό)
- Πυρετός

Τα παιδιά και οι έφηβοι με λοίμωξη από HIV, δρεπανοκυτταρική νόσο ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων παρουσίασαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης πονοκεφάλων, έμετου, διάρροιας, πυρετού, κόπωσης, πόνου των αρθρώσεων και των μυών ήταν πολύ συχνή.

Σε βρέφη που γεννήθηκαν πολύ πρόωρα (στις 28 εβδομάδες κύησης ή πριν από αυτές), μπορεί να συμβούν μεγαλύτερα κενά από το φυσιολογικό μεταξύ των αναπνοών 2-3 μέρες μετά τον εμβολιασμό.

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρθηκαν για το Prevenar 13 σε ενήλικες:**

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Μειωμένη όρεξη, πονοκέφαλοι, διάρροια, έμετος (για άτομα ηλικίας 18 έως 49 ετών)
- Ρίγη, κόπωση, εξάνθημα, πόνος, ερυθρότητα, πρήξιμο, σκληρότητα ή ευαισθησία στο σημείο του εμβολιασμού που επηρεάζει την κίνηση του χεριού (οξύ άλγος ή ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού για άτομα ηλικίας 18 έως 39 ετών και έντονος περιορισμός των κινήσεων του βραχίονα για άτομα ηλικίας 18 έως 39 ετών)
- Επιδείνωση του πόνου ή δημιουργία νέου πόνου στις αρθρώσεις, επιδείνωση του πόνου ή δημιουργία νέου πόνου στους μύες σας
- Πυρετός (για άτομα ηλικίας 18 έως 29 ετών)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Έμετος (για άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω), πυρετός (για άτομα ηλικίας 30 ετών και άνω)

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 100 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Ναυτία
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένου του πρηξίματος στο πρόσωπο και/ή στα χείλη, δυσκολία στην αναπνοή
- Διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια) κοντά στο σημείο του εμβολιασμού, όπως κάτω από το μπράτσο

Οι ενήλικες με λοίμωξη από HIV εμφάνισαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα εμφάνισης πυρετού και εμέτου ήταν πολύ συχνή, ενώ της ναυτίας συχνή.

Οι ενήλικες με μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων παρουσίασαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα εμφάνισης πυρετού και εμέτου ήταν πολύ συχνή.

**Οι ακόλουθες πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με το Prevenar 13 από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας (καρδιαγγειακή κατέρρευση), αγγειοοίδημα (πρήξιμο στα χείλη, το πρόσωπο ή τον φάρυγγα)
- Εξάνθημα (κνίδωση), ερυθρότητα και ερεθισμός (δερματίτιδα) και φαγούρα (κνησμός) στο σημείο του εμβολιασμού, έξαψη
- Διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια) κοντά στο σημείο του εμβολιασμού, όπως κάτω από το μπράτσο ή στη βουβωνική χώρα
- Ένα εξάνθημα που προκαλεί κόκκινες κνησμώδεις κηλίδες (πολύμορφο ερύθημα)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Prevenar 13**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.



## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Prevenar 13

Οι δραστικές ουσίες είναι πολυσακχαρίτες συζευγμένοι με την πρωτεΐνη-φορέα CRM<sub>197</sub> που αποτελούνται από:

- 2,2 μικρογραμμάρια πολυσακχαριτών των οροτύπων 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F και 23F
- 4,4 μικρογραμμάρια πολυσακχαριτών του ορότυπου 6B

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου 32 μικρογραμμάρια CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα, προσροφημένα σε φωσφορικό αργίλιο (0,125 mg αργίλιο).

Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, ηλεκτρικό οξύ, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Prevenar 13 και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το εμβόλιο είναι ένα λευκό ενέσιμο εναιώρημα, διατίθεται σε φιαλίδιο μίας δόσης (0,5 ml). Συσκευασίες του 1 και των 5, 10, 25 και 50 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την αποδέσμευση παρτίδων:  
Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas  
Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvijā**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Κατά τη φύλαξη, μπορεί να παρατηρηθεί λευκό ίζημα και διαυγές υπερκείμενο υγρό. Αυτό δεν αποτελεί ένδειξη αλλοίωσης.

Εξετάστε οπτικά για τυχόν ξένα σωματίδια και/ή μεταβολή της φυσικής του όψης. Μην το χρησιμοποιήσετε αν κάτι από αυτά βρεθεί.

Πριν τη χορήγηση ανακινήστε καλά για να λάβετε ένα ομοιογενές λευκό εναιώρημα.

Χορηγήστε ολόκληρη τη δόση.

Το Prevenar 13 προορίζεται για ενδομυϊκή χρήση μόνο. Μην το χορηγείτε ενδαγγειακά.

Το Prevenar 13 δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα εμβόλια στην ίδια σύριγγα.

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί παράλληλα με άλλα εμβόλια της παιδικής ηλικίας. Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί διαφορετικό σημείο εμβολιασμού.

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω ταυτόχρονα με το τριδύναμο ή το τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Prevenar 13 ενέσιμο εναιώρημα σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων**  
συζευγμένο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (13-δύναμο, προσροφημένο)

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε αυτό το εμβόλιο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το εμβόλιο χορηγήθηκε αποκλειστικά για εσάς ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το εμβόλιο σε άλλους.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Prevenar 13 και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε το Prevenar 13
3. Πώς χορηγείται το Prevenar 13
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Prevenar 13
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Prevenar 13 και ποια είναι η χρήση του

Το Prevenar 13 είναι ένα πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο που χορηγείται σε:

- **παιδιά ηλικίας 6 εβδομάδων έως 17 ετών** με σκοπό να βοηθά στην προστασία έναντι νόσων όπως: μηνιγγίτιδα (φλεγμονή γύρω από τον εγκέφαλο), σήψη ή βακτηριαιμία (βακτήρια στην κυκλοφορία του αίματος), πνευμονία (λοιμώξη του πνεύμονα) και λοιμώξεις του ωτός.
- **ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω** με σκοπό να βοηθά στην πρόληψη ασθενειών όπως πνευμονία (λοιμώξη του πνεύμονα), σήψη ή βακτηριαιμία (βακτήρια στην κυκλοφορία του αίματος) και μηνιγγίτιδα (φλεγμονή γύρω από τον εγκέφαλο), που προκαλούνται από 13 ορότυπους του βακτηρίου *Streptococcus pneumoniae*.

Το Prevenar 13 παρέχει προστασία έναντι 13 τύπων του βακτηρίου *Streptococcus pneumoniae* και αντικαθιστά το Prevenar, το οποίο παρείχε προστασία έναντι 7 τύπων.

Το εμβόλιο δρα βοηθώντας το σώμα να φτιάξει δικά του αντισώματα, τα οποία προστατεύουν εσάς ή το παιδί σας έναντι αυτών των νόσων.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας λάβετε το Prevenar 13

**Το Prevenar 13 δε θα πρέπει να χορηγείται:**

- εάν εσείς ή το παιδί σας είστε αλλεργικοί (υπερευαίσθητοι) στις δραστικές ουσίες σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) ή σε οποιοδήποτε άλλο εμβόλιο που περιέχει διφθεριτική ανατοξίνη.
- εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε μία σοβαρή λοίμωξη με υψηλό πυρετό (πάνω από 38°C). Εάν αυτό συμβαίνει σε εσάς ή στο παιδί σας, τότε ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου εσείς ή το παιδί σας νιώσετε καλύτερα. Μία ελαφριά λοίμωξη, όπως ένα κρυολόγημα, δεν

πρέπει να είναι πρόβλημα. Ωστόσο, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας προηγουμένως.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας πριν τον εμβολιασμό εάν εσείς ή το παιδί σας:

- έχετε ή είχατε ιατρικά προβλήματα μετά από οποιαδήποτε δόση του Prevenar ή του Prevenar 13 όπως μία αλλεργική αντίδραση ή προβλήματα με την αναπνοή.
- έχετε προβλήματα αιμορραγίας ή κάνετε εύκολα μώλωπες.
- έχετε ένα εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (όπως λόγω λοίμωξης από HIV), μπορεί να μη λάβετε το πλήρες όφελος από το Prevenar 13.
- έχετε παρουσιάσει σπασμούς, καθώς μπορεί να χρειαστεί να πάρετε αντιπυρετικά φάρμακα πριν από τη χορήγηση του Prevenar 13. Εάν το παιδί σας αρχίσει να μην ανταποκρίνεται ή παρουσιάσει σπασμούς (κρίσεις) μετά από τον εμβολιασμό, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Βλ. επίσης παράγραφο 4.

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν από τον εμβολιασμό, εάν το παιδί σας γεννήθηκε πολύ πρόωρα (στις 28 εβδομάδες κύησης ή πριν από αυτές), καθώς μπορεί να παρουσιαστούν μεγαλύτερα κενά από τα φυσιολογικά μεταξύ των αναπνοών για 2-3 ημέρες μετά τον εμβολιασμό. Βλ. επίσης παράγραφο 4.

Όπως με κάθε εμβόλιο, το Prevenar 13 ενδέχεται να μην προστατεύει όλα τα άτομα που εμβολιάζονται.

Το Prevenar 13 θα προστατεύσει παιδιά μόνο από λοιμώξεις του ωτός που οφείλονται στους τύπους *Streptococcus pneumoniae* για τους οποίους έχει αναπτυχθεί το εμβόλιο. Δε θα προστατεύσει έναντι άλλων λοιμωδών παραγόντων που μπορεί να προκαλέσουν λοιμώξεις του ωτός.

### **Άλλα φάρμακα /εμβόλια και Prevenar 13**

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να χορηγήσετε στο παιδί σας παρακεταμόλη ή άλλα φάρμακα που μειώνουν τον πυρετό πριν χορηγηθεί το Prevenar 13. Αυτό θα σας βοηθήσει να μειωθούν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες του Prevenar 13.

Ενημερώσετε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ή έχετε λάβει πρόσφατα άλλο εμβόλιο.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Prevenar 13 δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ορισμένες από τις επιδράσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» ενδέχεται να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων

### **Το Prevenar 13 περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς χορηγείται το Prevenar 13

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος θα ενέσει τη συνιστώμενη δόση (0,5 ml) του εμβολίου μέσα στο μυ του χεριού σας ή στο μυ του χεριού ή του ποδιού του παιδιού σας.

#### Βρέφη ηλικίας 6 εβδομάδων έως 6 μηνών

Τυπικά, το παιδί σας θα πρέπει να λάβει ένα αρχικό σχήμα τριών ενέσεων του εμβολίου, ακολουθούμενο από μία αναμνηστική δόση.

- Η πρώτη ένεση μπορεί να χορηγηθεί από την ηλικία των έξι εβδομάδων.
- Κάθε ένεση θα δίνεται με διαφορά τουλάχιστον ενός μήνα.
- Μία τέταρτη ένεση (αναμνηστική) θα δοθεί στην ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών.
- Θα ενημερωθείτε για το πότε το παιδί σας θα πρέπει να έρθει ξανά για την επόμενη ένεση.

Σύμφωνα με επίσημες συστάσεις στη χώρα σας, ένα εναλλακτικό σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τον γιατρό σας. Παρακαλούμε απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας για περαιτέρω πληροφορίες.

#### Πρόωρα βρέφη

Το παιδί σας θα λάβει ένα αρχικό σχήμα τριών ενέσεων. Η πρώτη ένεση μπορεί να χορηγηθεί το νωρίτερο σε ηλικία έξι εβδομάδων, με διάστημα τουλάχιστον ενός μήνα μεταξύ των δόσεων. Το παιδί σας θα λάβει την τέταρτη ένεση (αναμνηστική) σε ηλικία μεταξύ 11 και 15 μηνών.

#### Μη εμβολιασμένα βρέφη, παιδιά και έφηβοι ηλικίας άνω των 7 μηνών

Βρέφη ηλικίας **7 έως 11 μηνών** θα πρέπει να λάβουν δύο ενέσεις. Κάθε ένεση θα δίνεται με διαφορά τουλάχιστον ενός μήνα. Μία τρίτη ένεση θα δοθεί στο δεύτερο χρόνο ζωής.

Παιδιά ηλικίας **12 έως 23 μηνών** θα πρέπει να λάβουν δύο ενέσεις. Κάθε ένεση θα δίνεται με διαφορά τουλάχιστον δύο μηνών.

Παιδιά ηλικίας **2 έως 17 ετών** θα πρέπει να λάβουν μία ένεση.

#### Βρέφη, παιδιά και έφηβοι προηγουμένως εμβολιασμένα με Prevenar

Βρέφη και παιδιά που έχουν λάβει προηγουμένως Prevenar μπορεί να λάβουν Prevenar 13 ώστε να ολοκληρώσουν τη σειρά των ενέσεων.

Για παιδιά ηλικίας **1 έως 5 ετών** προηγουμένως εμβολιασμένα με Prevenar ο γιατρός σας ή ο νοσοκόμος θα συστήσουν πόσες ενέσεις του Prevenar 13 απαιτούνται.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας **6 έως 17 ετών** θα πρέπει να λάβουν μία ένεση.

Είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού, ή του νοσοκόμου ώστε το παιδί σας να ολοκληρώσει τη σειρά των ενέσεων.

Εάν ξεχάσετε να επαναλάβετε την επίσκεψη στον προγραμματισμένο χρόνο, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού, ή του νοσοκόμου.

## Ενήλικες

Οι ενήλικες θα πρέπει να λάβουν μία δόση.

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν σας έχει χορηγηθεί πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο στο παρελθόν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του Prevenar 13, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

## Ειδικοί πληθυσμοί

Άτομα που θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης από πνευμονιόκοκκο (όπως εκείνα με δρεπανοκυτταρική νόσο ή λοίμωξη από HIV), συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως με το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο, μπορούν να λάβουν τουλάχιστον μία δόση του Prevenar 13.

Τα άτομα με μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων μπορούν να λάβουν τρεις ενέσεις, με την πρώτη να χορηγείται 3 έως 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και με διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μεταξύ των δόσεων. Μία τέταρτη ένεση (αναμνηστική) συνιστάται 6 μήνες μετά την τρίτη ένεση.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα εμβόλια, έτσι και το Prevenar 13 μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρθηκαν για το Prevenar 13 σε βρέφη και παιδιά (ηλικίας 6 εβδομάδων έως 5 ετών):**

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Μειωμένη όρεξη
- Πυρετός, ευερεθιστότητα, πόνος, ευαισθησία, ερυθρότητα, πρήξιμο ή σκλήρυνση στο σημείο του εμβολιασμού, νωθρότητα, ανήσυχος ύπνος
- Ερυθρότητα, σκλήρυνση, πρήξιμο στο σημείο του εμβολιασμού από 2,5 cm -7,0 cm (μετά την αναμνηστική δόση και σε μεγαλύτερα παιδιά [ηλικίας 2 έως 5 ετών])

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Έμετος, διάρροια
- Πυρετός υψηλότερος από 39°C, ευαισθησία στο σημείο του εμβολιασμού που επηρεάζει την κίνηση, ερυθρότητα, σκλήρυνση, πρήξιμο στο σημείο του εμβολιασμού από 2,5 cm -7,0 cm (μετά τον αρχικό κύκλο των ενέσεων)
- Εξάνθημα

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 100 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Σπασμοί (ή κρίσεις), συμπεριλαμβανομένων αυτών που προκαλούνται από υψηλό πυρετό
- Εξάνθημα (κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό)

- Ερυθρότητα, πρήξιμο, ή σκλήρυνση στο σημείο του εμβολιασμού περισσότερο από 7 cm, κλάμα

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 1.000 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Κατέρρευση ή κατάσταση παρόμοια της καταπληξίας (υποτονικό-υποαντιδραστικό επεισόδιο)
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένου του πρηξίματος στο πρόσωπο και/ή στα χείλη, δυσκολία στην αναπνοή

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρθηκαν για το Prevenar 13 σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 έως 17 ετών):**

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Μειωμένη όρεξη
- Ευερεθιστότητα, πόνος, ευαισθησία, ερυθρότητα, πρήξιμο ή σκλήρυνση στο σημείο του εμβολιασμού, νωθρότητα, ανήσυχος ύπνος, ευαισθησία στο σημείο του εμβολιασμού η οποία επηρεάζει την κίνηση

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Πονοκέφαλοι
- Έμετος, διάρροια
- Εξάνθημα (κνίδωση ή εξάνθημα ομοιάζον με κνιδωτικό)
- Πυρετός

Τα παιδιά και οι έφηβοι με λοίμωξη από HIV, δρεπανοκυτταρική νόσο ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων παρουσίασαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης πονοκεφάλων, έμετου, διάρροιας, πυρετού, κόπωσης, πόνου των αρθρώσεων και των μυών ήταν πολύ συχνή.

Σε βρέφη που γεννήθηκαν πολύ πρόωρα (στις 28 εβδομάδες κύησης ή πριν από αυτές), μπορεί να συμβούν μεγαλύτερα κενά από το φυσιολογικό μεταξύ των αναπνοών 2-3 μέρες μετά τον εμβολιασμό.

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρθηκαν για το Prevenar 13 σε ενήλικες:**

**Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα μεγαλύτερη από 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Μειωμένη όρεξη, πονοκέφαλοι, διάρροια, έμετος (για άτομα ηλικίας 18 έως 49 ετών)
- Ρίγη, κόπωση, εξάνθημα, πόνος, ερυθρότητα, πρήξιμο, σκληρότητα ή ευαισθησία στο σημείο του εμβολιασμού που επηρεάζει την κίνηση του χεριού (οξύ άλγος ή ευαισθησία στο σημείο εμβολιασμού για άτομα ηλικίας 18 έως 39 ετών και έντονος περιορισμός των κινήσεων του βραχίονα για άτομα ηλικίας 18 έως 39 ετών)
- Επιδείνωση του πόνου ή δημιουργία νέου πόνου στις αρθρώσεις, επιδείνωση του πόνου ή δημιουργία νέου πόνου στους μύες σας
- Πυρετός (για άτομα ηλικίας 18 έως 29 ετών)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 10 δόσεις του εμβολίου) είναι:



- Έμετος (για άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω), πυρετός (για άτομα ηλικίας 30 ετών και άνω)

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (αυτές μπορεί να εμφανισθούν με συχνότητα έως 1 στις 100 δόσεις του εμβολίου) είναι:

- Ναυτία
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας), συμπεριλαμβανομένου του πρηξίματος στο πρόσωπο και/ή στα χείλη, δυσκολία στην αναπνοή
- Διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια) κοντά στο σημείο του εμβολιασμού, όπως κάτω από το μπράτσο

Οι ενήλικες με λοίμωξη από HIV εμφάνισαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα εμφάνισης πυρετού και εμέτου ήταν πολύ συχνή, ενώ της ναυτίας συχνή.

Οι ενήλικες με μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων παρουσίασαν παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο η συχνότητα εμφάνισης πυρετού και εμέτου ήταν πολύ συχνή.

**Οι ακόλουθες πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί με το Prevenar 13 από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου**

- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας (καρδιαγγειακή κατέρρευση), αγγειοοίδημα (πρήξιμο στα χείλη, το πρόσωπο ή τον φάρυγγα)
- Εξάνθημα (κνίδωση), ερυθρότητα και ερεθισμός (δερματίτιδα) και φαγούρα (κνησμός) στο σημείο του εμβολιασμού, έξαψη
- Διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια) κοντά στο σημείο του εμβολιασμού, όπως κάτω από το μπράτσο ή στη βουβωνική χώρα
- Ένα εξάνθημα που προκαλεί κόκκινες κνησμώδεις κηλίδες (πολύμορφο ερύθημα)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Prevenar 13**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Μετά την πρώτη χρήση, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο για μέγιστο διάστημα 28 ημερών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Prevenar 13

Οι δραστικές ουσίες είναι πολυσακχαρίτες συζευγμένοι με την πρωτεΐνη-φορέα CRM<sub>197</sub> που αποτελούνται από:

- 2,2 μικρογραμμάρια πολυσακχαριτών των οροτύπων 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F και 23F
- 4,4 μικρογραμμάρια πολυσακχαριτών του ορότυπου 6B

1 δόση (0,5 ml) περιέχει περίπου 32 μικρογραμμάρια CRM<sub>197</sub> πρωτεΐνη-φορέα, προσροφημένα σε φωσφορικό αργίλιο (0,125 mg αργίλιο).

Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, ηλεκτρικό οξύ, πολυσορβικό 80, 2-φαινοξαιθανόλη και ύδωρ για ενέσιμα.

### Εμφάνιση του Prevenar 13 και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το εμβόλιο είναι ένα λευκό ενέσιμο εναιώρημα, διατίθεται σε περιέκτη πολλαπλών δόσεων (4 x 0,5 ml δόσεις). Συσκευασίες του 1 και των 5, 10, 25 και 50 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:  
Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Βέλγιο

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την αποδέσμευση παρτίδων:

Pfizer Manufacturing Belgium NV  
Rijksweg 12  
2870 Puurs-Sint-Amands  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas  
Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft  
Tel: +36 1 488 3700

**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: + 35621 344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Télf:+34914909900

**France**

Pfizer  
Tél +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Κατά τη φύλαξη, μπορεί να παρατηρηθεί λευκό ίζημα και διαυγές υπερκείμενο υγρό. Αυτό δεν αποτελεί ένδειξη αλλοίωσης.

Εξετάστε οπτικά για τυχόν ξένα σωματίδια και/ή μεταβολή της φυσικής του όψης. Μην το χρησιμοποιήσετε αν κάτι από αυτά βρεθεί.

Πριν τη χορήγηση ανακινήστε καλά για να λάβετε ένα ομοιογενές λευκό εναιώρημα.

Χορηγήστε ολόκληρη τη δόση.

Το Prevenar 13 προορίζεται για ενδομυϊκή χρήση μόνο. Μην το χορηγείτε ενδαγγειακά.

Το Prevenar 13 δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα εμβόλια στην ίδια σύριγγα.

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί παράλληλα με άλλα εμβόλια της παιδικής ηλικίας. Σε αυτήν την περίπτωση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί διαφορετικό σημείο εμβολιασμού.

Το Prevenar 13 μπορεί να χορηγηθεί σε ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω ταυτόχρονα με το τριδύναμο ή το τετραδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά της γρίπης.

Μετά την πρώτη χρήση, το προϊόν μπορεί να φυλάσσεται σε ψυγείο για μέγιστο διάστημα 28 ημερών.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.