

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension
Konjugeret polysaccharid pneumokokvaccine (13-valent, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

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

¹Konjugeret til CRM₁₉₇ bærerproteinet og adsorberet på aluminiumphosphat (0,125 mg aluminium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension.
Vaccinen er en homogen, hvid suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom, pneumoni og akut otitis media forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos spædbørn og børn i alderen fra 6 uger op til 17 år.

Aktiv immunisering med henblik på forebyggelse af invasiv sygdom forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos voksne over 50 år.

Se pkt. 4.4 og 5.1 vedrørende oplysninger om beskyttelse mod specifikke pneumokokserotyper.

Anvendelsen af Prevenar 13 bør baseres på officielle anbefalinger, under hensyntagen til invasive sygdommes indvirkning på forskellige aldersgrupper, samt variabiliteten af serotype-epidemiologi i forskellige geografiske områder.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Vaccinationsplanen for Prevenar 13 bør baseres på officielle anbefalinger.

Dosering

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Det anbefales, at spædbørn, som får den første dosis af Prevenar 13, gennemfører vaccinationsprogrammet med Prevenar 13.

Spædbørn i alderen 6 uger - 6 måneder

Primær serie med 3 doser

Den anbefalede vaccinationsserie består af fire doser, hver på 0,5 ml. Den primære spædbørns serie består af tre doser, hvor den første dosis normalt gives i 2-måneders alderen, og med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. Den første dosis kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen. Den fjerde (booster) dosis anbefales i alderen 11-15 måneder.

Primær serie med 2 doser

Hvis Prevenar 13 gives som en del af et rutinemæssigt vaccinationsprogram til spædbørn, kan det overvejes at give en serie, der består af tre doser, hver på 0,5 ml. Den første dosis kan gives fra 2-måneders alderen, efterfulgt af endnu en dosis 2 måneder senere. Den tredje (booster) dosis anbefales i alderen 11-15 måneder (se pkt. 5.1).

Ikke vaccinerede spædbørn og børn \geq 7 måneder

Spædbørn i alderen 7-11 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 1 måned mellem doserne. En tredje dosis anbefales i barnets andet leveår.

Børn i alderen 12-23 måneder

To doser, hver på 0,5 ml, med et interval på mindst 2 måneder mellem doserne (se pkt. 5.1).

Børn i alderen 2 til 17 år

En enkelt dosis på 0,5 ml.

Prevenar 13 vaccinationsplan for spædbørn og børn, som tidligere blev vaccineret med Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae*-serotyperne 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F og 23F)

Prevenar 13 indeholder de samme 7 serotyper som Prevenar, og anvender det samme bærerprotein CRM₁₉₇. Spædbørn og børn, som er påbegyndt immunisering med Prevenar, kan skifte til Prevenar 13 på et hvilket som helst tidspunkt i planen.

Børn i alderen 12-59 måneder, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent)

Børn, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent), skal have 1 dosis på 0,5 ml Prevenar 13 for at fremkalde immunreaktion for yderligere 6 serotyper. Vaccination med Prevenar 13 skal gives mindst 8 uger efter sidste dosis af Prevenar (7-valent) (se pkt. 5.1).

Børn i alderen 5-17 år

Børn i alderen 5-17 år kan vaccineres med 1 enkelt dosis Prevenar 13, hvis de tidligere er blevet vaccineret med en eller flere doser Prevenar. Vaccination med Prevenar 13 skal gives mindst 8 uger efter sidste dosis af Prevenar (7-valent) (se pkt. 5.1).

Voksne over 50 år

En enkelt dosis.

Behovet for revaccination med en efterfølgende dosis Prevenar 13 er ikke fastlagt.

Hvis brugen af 23-valent polysaccharidvaccine anses for hensigtsmæssig, skal Prevenar 13 gives først uanset tidligere pneumokokvaccinationsstatus (se pkt. 4.5 og 5.1).

Indgivelsesmåde

Vaccinen skal gives som en intramuskulær injektion. De foretrukne steder er den anterolaterale side af låret (vastus lateralis-musklen) hos spædbørn eller i musculus deltoideus på overarmen hos børn og voksne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller over for difteritoksoïd.

Som med andre vacciner skal administrationen af Prevenar 13 udskydes, hvis personer lider af en akut svær febersygdom. Tilstedeværelsen af en lettere infektion, såsom en forkølelse, bør dog ikke medføre, at vaccinationen udskydes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Prevenar 13 må ikke administreres intravaskulært.

Som med alle vacciner til injektion skal relevant medicinsk behandling og overvågning altid være til umiddelbar rådighed i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Denne vaccine bør ikke gives som intramuskulær injektion til personer med trombocytopeni eller koagulopati, som kontraindicerer en intramuskulær injektion, men kan gives subkutant, hvis den potentielle fordel tydeligt opvejer risici (se pkt. 5.1).

Prevenar 13 vil kun beskytte mod de *Streptococcus pneumoniae*-serotyper, som er en del af vaccinen, og vil ikke beskytte mod andre mikroorganismer, som forårsager invasive sygdomme, pneumoni eller otitis media. Som for alle vacciner gælder det, at Prevenar 13 måske ikke beskytter alle de vaccinerede mod en pneumokoksygdom.

Personer med nedsat immunrespons, hvad enten det skyldes immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, infektion med humant immundefekt-virus (hiv) eller andre årsager, kan have nedsat antistofrespons på aktiv immunisering.

Der findes ingen data for sikkerhed og immunogenicitet ved Prevenar 13 for personer i specifikke immunkompromitterede grupper (f.eks. medfødt eller erhvervet dysfunktion af milten, hiv-infektion, malignitet, hæmatopoietisk stamcelletransplantation, nefrotisk syndrom), og vaccination skal overvejes individuelt.

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

I kliniske undersøgelser fremkaldte Prevenar 13 immunrespons over for alle de tretten serotyper, som vaccinen indeholder. Immunresponsen for serotype 3 efter booster-dosen var ikke højere end de niveauer, som sås efter børnevaccinationsserierne. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til induktion af den immunologiske hukommelse over for serotype 3 kendes ikke (se pkt. 5.1).

Andelen af personer med funktionelle antistoffer (OPA titre $\geq 1:8$) over for serotype 1, 3 og 5 var høj. OPA geometriske gennemsnitstitre var dog lavere end dem, der sås over for hver af de resterende yderligere vaccineserotyper. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til den beskyttende virkning kendes ikke (se pkt. 5.1).

Begrænsede data har vist, at Prevenar 7-valent (primær serie med tre doser) inducerer et acceptabelt immunrespons hos børn med seglcellesygdom med en sikkerhedsprofil svarende til, hvad der er observeret i ikke-højrisikogrupper (se pkt. 5.1).

Børn under 2 år bør have den Prevenar 13-vaccinationsserie, der er passende til alderen (se pkt. 4.2). Anvendelsen af konjugeret pneumokokvaccine erstatter ikke brugen af 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine til børn ≥ 2 år gamle med lidelser (såsom seglcellesygdom, aspleni, hiv-infektion, kronisk sygdom eller immunkompromitterede), som giver dem højere risiko for invasiv sygdom på grund af *Streptococcus pneumoniae*. Når det anbefales, skal børn i risikogruppen, som er ≥ 24 måneder og allerede immuniseret med Prevenar 13, have 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine. Intervallet mellem den 13-valente konjugerede pneumokokvaccine (Prevenar 13) og den 23-valente polysaccharid pneumokokvaccine bør ikke være mindre end 8 uger. Der er ingen tilgængelige data, som indikerer, om administration af 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine til ikke-immuniserede børn eller børn immuniseret med Prevenar 13 kan resultere i dårligere respons over for yderligere doser af Prevenar 13.

Den potentielle risiko for apnø og behovet for respiratorisk overvågning i 48-72 timer bør overvejes, når den primære immuniseringsserie administreres til børn, der er født meget for tidligt (født ≤ 28 ugers svangerskab), og især hos dem med en respiratorisk umodenhed i anamnesen. Da fordelene ved vaccination er høj i denne gruppe spædbørn, bør vaccination ikke tilbageholdes eller udskydes.

For vaccine-serotyperne forventes beskyttelsen mod otitis media at være mindre end beskyttelsen mod invasiv sygdom. Da otitis media forårsages af mange andre organismer end de pneumokok-serotyper, der findes i vaccinen, forventes beskyttelsen mod alle former for otitis media at være lille (se pkt. 5.1)

Når Prevenar 13 administreres samtidig med Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), svarer forekomsten af febrile reaktioner til dem, der ses ved samtidig administration af Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa (se pkt. 4.8).

Febernedsættende behandling bør påbegyndes ifølge lokale retningslinjer til børn med krampe tilstande eller med en anamnese med febrile kramper og til alle børn, som får Prevenar 13 samtidig med vacciner, som indeholder helcelle-pertussis

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Prevenar 13 kan gives samtidigt med alle følgende vaccine-antigener, enten som monovalente eller som kombinationsvacciner: difteri, tetanus, acellulær -pertussis eller helcelle-pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, inaktiveret poliomyelitis, hepatitis B, meningokok serogruppe C, mæslinger, fåresyge, røde hunde, skoldkopper og rotavirus-vaccine.

Børn i alderen 5-17 år

Der er ikke data for samtidig administration af andre vacciner i øjeblikket.

Voksne over 50 år

Prevenar 13 kan indgives samtidig med den sæsonbestemte trivalente, inaktiverede influenzavaccine (TIV).

I to studier, der er gennemført med voksne i alderen 50-59 år og over 65 år, blev det påvist, at Prevenar 13 kan gives samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV). Immunresponsene på alle tre TIV-antigener var sammenlignelige, når TIV blev givet alene og samtidig med Prevenar 13.

Når Prevenar 13 blev givet samtidig med TIV, var immunresponsen på Prevenar 13 lavere sammenlignet med Prevenar 13 givet alene. Den kliniske betydning heraf er ukendt.

Samtidig administration af andre vacciner er ikke undersøgt.

Forskellige vacciner til injektion skal altid gives på forskellige vaccinationssteder.

Samtidig administration af Prevenar 13 og 23-valent polysaccharidvaccine er ikke blevet undersøgt. I kliniske undersøgelser, hvor Prevenar 13 blev administreret 1 år efter 23-valent polysaccharidvaccine, var immunresponsen lavere for alle serotyper, sammenlignet med Prevenar 13 givet til personer, der ikke tidligere var blevet immuniseret med 23-valent polysaccharidvaccine. Den kliniske betydning heraf er ukendt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af 13-valent konjugeret pneumokokvaccine til gravide kvinder.

Amning

Det er ukendt, om 13-valent konjugeret pneumokokvaccine udskilles i human mælk.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger, som er blevet indberettet for alle aldersgrupper i forbindelse med kliniske undersøgelser eller efter markedsføring, er opført i dette afsnit opdelt efter systemorganklasse i faldende orden efter frekvens og alvor. Frekvensen defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjældent ($> 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjældent ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Vaccinens sikkerhed blev vurderet i kontrollerede kliniske undersøgelser, hvor 14.267 doser blev givet til 4.429 raske spædbørn i alderen fra 6 uger ved første vaccination og i alderen 11--16 måneder ved booster-dosen. I alle undersøgelser med spædbørn blev Prevenar 13 administreret sammen med vacciner, der er almen praksis inden for børnevacciner (se pkt. 4.5).

Sikkerheden hos 354 børn uden tidligere vaccination (i alderen 7 måneder til 5 år) blev også vurderet.

De hyppigst indberettede bivirkninger hos børn i alderen 6 uger til 5 år var reaktioner på vaccinationsstedet, feber, irritabilitet, nedsat appetit og forøget og/eller nedsat søvn.

I et klinisk studie med børn vaccineret i 2-, 3- og 4-måneders alderen sås feber $\geq 38^\circ\text{C}$ med en højere forekomst blandt børn, som fik Prevenar (7-valent) samtidig med Infanrix hexa (28,3-42,3%) end hos børn, som fik Infanrix hexa alene (15,6-23,1%). Efter en booster-dosis ved 12-15 måneders alderen var hyppigheden af feber $\geq 38^\circ\text{C}$ 50,0% hos børn, der fik Prevenar (7-valent) og Infanrix hexa samtidig, sammenlignet med 33,6% hos børn, der fik Infanrix alene. Reaktionerne var overvejende moderate (under eller lig med 39°C) og forbigående.

I den primære serie med Prevenar 13 blev der hyppigere indberettet reaktioner på vaccinationsstedet hos børn over 12 måneder sammenlignet med spædbørn.

Uønskede reaktioner fra kliniske undersøgelser

I kliniske undersøgelser var sikkerhedsprofilen for Prevenar 13 sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for Prevenar. De følgende hyppigheder er baseret på uønskede reaktioner, der blev vurderet som relateret til vaccinationen i kliniske undersøgelser med Prevenar 13:

Immunsystemet:

Sjælden: Overfølsomhedsreaktion, herunder ansigtsødem, dyspnø, bronkospasmer

Nervesystemet:

Sjælden: Krampeanfald (herunder feberkramper), hypotonisk, hyporesponsiv episode

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Nedsat appetit

Ikke almindelig: Opkastning; diarré

Hud og subkutane væv:

Sjælden: Udslæt; urticaria eller urticaria-lignende udslæt

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Pyreksi; irritabilitet; erytem, induration/hævelse eller smerte/ømhed på vaccinationsstedet; døsighed; dårlig søvnkvalitet
Erytem eller induration/hævelse på vaccinationsstedet 2,5 -7,0 cm (efter booster-dosis og hos ældre børn [i alderen 2 til 5 år])

Almindelig: Pyreksi > 39 °C; bevægelsehæmning på injektionsstedet (pga. smerter); erytem eller induration/hævelse 2,5 -7,0 cm (efter spædbørnsserien) på vaccinationsstedet

Ikke almindelig: Erytem, induration/hævelse > 7,0 cm på vaccinationsstedet; gråd

Uønskede reaktioner indberettet efter markedsføring af Prevenar13

Selvom nedenstående bivirkninger ikke blev observeret i kliniske undersøgelser hos spædbørn og børn med Prevenar 13, anses de for at være bivirkninger ved Prevenar 13, da de er set efter markedsføring. Da bivirkningerne er baseret på spontane indberetninger, kan hyppigheden ikke bestemmes og angives derfor som ikke kendt.

Blod og lymfesystem:

Lymfadenopati (lokaliseret til området omkring vaccinationsstedet)

Immunsystemet:

Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, herunder shock; angioødem

Hud og subkutane væv:

Erythema multifforme

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Urticaria på vaccinationsstedet; dermatitis på vaccinationsstedet; pruritus på vaccinationsstedet; *flushing*

Yderligere oplysninger om specielle populationer:

Apnø hos spædbørn, der er født meget for tidligt (≤ 28 ugers svangerskab) (se pkt. 4.4).

Børn og teenagere i alderen 6-17 år

Sikkerheden er undersøgt hos 592 børn i alderen 6-17 år og 294 børn i alderen 5-10 år, som tidligere var immuniserede med mindst 1 dosis Prevenar, og hos 298 børn i alderen 10-17 år, som ikke tidligere var blevet vaccineret med en pneumokokvaccine.

De hyppigste bivirkninger hos børn i alderen 6-17 år:

Nervesystemet:

Almindelig: Hovedpine

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Nedsat appetit

Ikke almindelig: Opkastning; diarré

Hud og subkutane væv:

Almindelig: Udslæt; urticaria eller urticaria-lignende udslæt

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Irritabilitet; erytem på vaccinationsstedet, induration/hævelse eller smerte/ømhed på vaccinationsstedet (herunder nedsat bevægelighed); døsighed; dårlig søvnkvalitet

Almindelig: Pyreksi

Andre bivirkninger, som tidligere er set hos børn i alderen 6 uger til 5 år, kan være relevante for denne aldersgruppe også, men blev ikke set i dette studie, hvilket kan skyldes det begrænsede antal børn i studiet.

Voksne i alderen over 50 år

Sikkerheden blev vurderet i 6 kliniske undersøgelser med deltagelse af 6.198 voksne i alderen 50-95 år. Prevenar 13 blev administreret til 5.667 voksne, 2.616 (46,2 %) i alderen 50-64 år og 3.051 (53,8 %) over 65 år. Af dem, som fik Prevenar 13, var 1.916 tidligere blevet vaccineret med 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine mindst 3 år før studievaccinationen, og 3.751 var ikke vaccineret med 23-valent polysaccharidvaccine. Personer over 65 år indberettede færre bivirkninger end yngre voksne uanset tidligere pneumokokvaccinationsstatus. Samlet set var frekvenskategorierne ens for de to aldersgrupper.

Bivirkninger fra kliniske undersøgelser

Lokale reaktioner og systemiske hændelser blev indhentet dagligt i 14 dage efter hver vaccination i alle de kliniske undersøgelser. Nedenstående frekvenser er baseret på bivirkninger, der vurderes som relaterede til vaccination af voksne med Prevenar 13.

Metabolisme og ernæring:

Meget almindelig: Nedsat appetit

Nervesystemet:

Meget almindelig: Hovedpine

Mave-tarm-kanalen:

Meget almindelig: Diaré

Almindelig: Opkastning

Ikke almindelig: Kvalme

Immunsystemet:

Ikke almindelig: Overfølsomhedsreaktioner herunder ansigtsødem, dyspnø og bronkospasmer

Hud og subkutane væv:

Meget almindelig: Udslæt

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:

Meget almindelig: Kulderystelser, erytem på vaccinationsstedet, induration/hævelser på vaccinationsstedet, smerter/ømhed på vaccinationsstedet, begrænsning i armens bevægelser

Almindelig: Pyreksi

Ikke almindelig: Lymfadenopati i området omkring vaccinationsstedet

Knogler, led, muskler og bindevæv:

Meget almindelig: Artralgi, myalgi

Samlet set sås ingen signifikante forskelle i frekvensen af bivirkninger, når Prevenar 13 blev givet til voksne, der tidligere var blevet vaccineret med polysaccharid pneumokokvaccine.

Der observeredes en højere frekvens af nogle af de indberettede systemiske reaktioner, når Prevenar 13 blev administreret samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine (TIV) sammenlignet med TIV givet alene (hovedpine, kulderystelser, udslæt, nedsat appetit, artralgi og myalgi) eller Prevenar 13 givet alene (hovedpine, træthed, udslæt, nedsat appetit og artralgi).

4.9 Overdosering

Overdosering med Prevenar 13 er ikke sandsynlig, da den leveres i en fyldt injektionssprøjte. Der har dog hos spædbørn og børn været indberetninger om overdosering med Prevenar 13 defineret som efterfølgende doser, der blev administreret tættere på den tidligere dosis end anbefalet. Generelt er de uønskede hændelser, som blev indberettet ved overdosering, i overensstemmelse med de hændelser, som blev indberettet med doser givet i de anbefalede pædiatriske tidsplaner for Prevenar 13.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Vacciner, pneumokokvacciner; ATC-kode: J07AL02

Prevenar 13 indeholder de 7 pneumokok kapsulære polysaccharider, som er indeholdt i Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), plus 6 yderligere polysaccharider (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) som alle er konjugeret til CRM₁₉₇ bærerprotein.

Sygdomsbyrde hos spædbørn og børn i alderen 6 uger til 5 år

Baseret på overvågning af serotyper i Europa, som blev udført, før Prevenar blev introduceret, estimeres det, at Prevenar 13 dækker 73-100 % (afhængigt af land) af de serotyper, som forårsager invasiv pneumokoksygdom (Invasive Pneumococcal Disease (IPD)) hos børn under 5 år. I denne aldersgruppe udgør serotyperne 1, 3, 5, 6A, 7F og 19A 15,6 % til 59,7 % af invasive sygdomme, afhængigt af land, den undersøgte tidsperiode, og anvendelsen af Prevenar.

Akut otitis media (Acute otitis media (AOM)) er en almindelig børnesygdom med forskellige ætiologier. Bakterier kan være ansvarlige for 60-70 % af kliniske tilfælde af AOM. *S. pneumoniae* er en af de mest almindelige årsager til bakteriel AOM på verdensplan.

Det estimeres, at Prevenar 13 dækker over 90 % af de serotyper, som forårsager antibiotika-resistent IPD.

Sygdomsbyrde hos børn og teenagere i alderen 5-17 år

Forekomsten af pneumokoksygdom hos børn og teenagere i alderen 5-17 år er lav, men der er en øget risiko for morbiditet og mortalitet ved underliggende co-morbiditet.

Sygdomsbyrde hos voksne over 50 år

Forekomsten af invasiv pneumokoksygdom (IPD) hos voksne stiger med alder over 50 år, risikofaktorer (rygerstatus og alkoholforbrug) samt underliggende komorbiditeter (kronisk kardiovaskulær sygdom, kronisk lungesygdom herunder astma, nyresygdom, diabetes mellitus og kronisk leversygdom herunder alkoholisk leversygdom). Pneumoni med bakteræmi, bakteræmi uden et fokus og meningitis er de almindeligste manifestationer af IPD hos voksne over 50 år. Baseret på overvågningsdata kan pneumokokserotyperne i Prevenar 13 være ansvarlige for mindst 50-76 % (afhængigt af land) af IPD-tilfældene hos voksne over 50 år. Ca. 80 % af IPD hos voksne er pneumoni med bakteræmi.

Kliniske immunogenicitetsundersøgelser hos spædbørn og børn med Prevenar 13

Den beskyttende virkning af Prevenar 13 mod IPD er ikke blevet undersøgt. Som anbefalet af Verdenssundhedsorganisationen (WHO) er vurderingen af den potentielle virkning mod IPD hos spædbørn og børn baseret på en sammenligning af immunrespons over for de syv fælles serotyper, som Prevenar 13 og Prevenar har til fælles, for hvilke en beskyttende virkning er blevet påvist. Immunresponsen over for de 6 yderligere serotyper blev også målt.

Immunrespons hos spædbørn efter en primær serie med tre doser

Der er udført kliniske undersøgelser i flere europæiske lande og i USA med anvendelse af en række vaccinationsplaner, herunder to randomiserede non-inferioritetsundersøgelser (i Tyskland en 2, 3 og 4 måneders primærserie [006] og i USA en 2, 4 og 6 måneders primær serie [004]). I disse to undersøgelser blev pneumokok-immunresponsen sammenlignet ved hjælp af en række non-inferioritetskriterier, herunder procentdelen af forsøgspersoner med serum-anti-polysaccharid serotypespecifik-IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ en måned efter de primære serier, samt sammenligning af IgG geometriske gennemsnitskoncentrationer (ELISA GMC'er). Derudover blev funktionelle antistoftitre (OPA) sammenlignet mellem forsøgspersoner, der fik Prevenar 13 og Prevenar. For de seks yderligere serotyper blev disse værdier sammenlignet med det laveste respons blandt alle de syv fælles serotyper hos Prevenar-behandlede forsøgspersoner.

Sammenligningerne af non-inferioritet immunresponsen for undersøgelse 006, baseret på andelen af spædbørn som opnåede anti-polysaccharid IgG-koncentrationer $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, ses i tabel 1. Resultaterne for undersøgelse 004 var de sammenlignelige. Prevenar 13s non-inferioritet blev påvist for de 7 fælles serotyper (den nedre grænse af 95 % CI for forskellen i procent af respondere ved $0,35$ $\mu\text{g/ml}$ mellem grupperne var > -10 %). Undtagelsen er serotype 6B i undersøgelse 006 og serotype 6B og 9V i undersøgelse 004, hvor non-inferioritet med en lille margin ikke blev opnået. Alle syv almindelige serotyper opfyldte de foruddefinerede kriterier for non-inferioritet for IgG ELISA GMC'er. Prevenar 13 fremkaldte sammenlignelige, om end lidt lavere, antistofniveauer end Prevenar for de 7 almindelige serotyper. Den kliniske relevans af disse forskelle kendes ikke.

Non-inferioritet blev opnået for de 6 yderligere serotyper baseret på andelen af børn, som opnåede antistofkoncentrationer $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ og sammenligning af IgG ELISA GMC'er i undersøgelse 006 og blev opnået for 5 ud af 6 serotyper med undtagelse af serotype 3 i undersøgelser 004. For serotype 3 var procentdelen af personer, der fik Prevenar 13, med serum IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ 98,2 % (undersøgelse 006) og 63,5 % (undersøgelse 004).

Tabel 1: Sammenligning af andelen af personer, som opnåede en pneumokok anti-polysaccharid IgG koncentration $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ efter dosis 3 i spædbarnsvaccinationsserien – undersøgelse 006			
Serotyper	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valent Prevenar % (N=277-279)	Forskel (95 % CI)
7-valent Prevenar serotyper			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
Yderligere serotyper i Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)
* Serotypen i Prevenar med den laveste procentmæssige responsrate var 6B i undersøgelse 006 (87,1 %)			

Prevenar 13 fremkaldte funktionelle antistoffer over for alle 13 vaccineserotyper i undersøgelse 004 og 006. For de 7 almindelige serotyper var der ingen forskel mellem grupperne på andelen af forsøgspersoner med OPA titre $\geq 1:8$. De syv fælles serotyper opnåede alle i undersøgelse 006 og 004, at henholdsvis $> 96\%$ og $> 90\%$ af personerne, der fik Prevenar 13, havde en OPA titre $\geq 1:8$ en måned efter den primære serie.

For hver af de 6 yderligere serotyper fremkaldte Prevenar 13 OPA titre $\geq 1:8$ i 91,4 % til 100 % af de vaccinerede en måned efter den primære serie i undersøgelse 004/006. De geometriske gennemsnitstitre for funktionelle antistoffer (OPA) for serotype 1, 3 og 5 var lavere end titrene for hver af de andre yderligere serotyper. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til den beskyttende virkning kendes ikke.

Immunrespons hos spædbørn efter en primær serie med to doser

Immunogenicitet hos spædbørn efter to doser er blevet dokumenteret i fire undersøgelser. Andelen af spædbørn, som opnåede en pneumokok anti-kapsulær polysaccharid IgG-koncentration $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ en måned efter den anden dosis, varierede fra 79,6 % til 98,5 % for 11 af de 13 serotyper i vaccinen. Færre spædbørn opnåede denne tærskelværdi af antistofkoncentrationen for serotype 6B (27,9 % til 57,3 %) og 23F (55,8 % til 68,1 %) i alle undersøgelser, som anvendte et 2, 4 måneders program, sammenlignet med 58,4 % for serotype 6B og 68,6 % for 23F i den undersøgelse, som anvendte et 3, 5 måneders program. Efter booster-dosen sås for alle vaccine-serotyper, herunder 6B og 23F, et immunrespons foreneligt med tilstrækkelig priming med en primær serie på to doser. I en undersøgelse i Storbritannien var det funktionelle antistofrespons (OPA) sammenligneligt for alle serotyper, herunder 6B og 23F, i behandlingsgrupperne med Prevenar og Prevenar 13 efter de primære serier ved 2- og 4-måneders alderen, og efter booster-dosen ved 12-måneders alderen. For personer, som fik Prevenar 13, var andelen af respondenter med OPA titre $\geq 1:8$ mindst 87 % efter spædbarnsvaccinationsserien og mindst 93 % efter booster-dosen. De geometriske gennemsnitstitre for OPA for serotyperne 1, 3 og 5 var lavere end titrene for hver af de andre yderligere serotyper. Den kliniske relevans af denne observation kendes ikke.

Booster-respons hos spædbørn efter primære serier med to og tre doser

Efter booster-dosen steg antistofkoncentrationerne fra præ-booster niveau for alle 13 serotyper. Antistofkoncentrationer efter boosteren var højere for de 12 serotyper end de koncentrationer, som blev opnået efter den primære spædbørnsserie. Disse observationer er forenelige med tilstrækkelig priming (induktion af immunologisk hukommelse). Immunresponsen for serotype 3 efter booster-dosen var ikke øget over de niveauer, som sås efter børnevaccinationsserierne. Den kliniske relevans af denne observation med hensyn til induktion af den immunologiske hukommelse over for serotype 3 kendes ikke.

Antistofrespons over for booster-doser efter primære spædbørnsserier med to eller tre doser, var sammenlignelige for alle 13 serotyper i vaccinen.

For børn i alderen fra 7 måneder til 5 år, resulterede alderssvarende catch-up-immuniseringsplaner (som beskrevet i pkt. 4.2) i niveauer af anti-kapsulær polysaccharid IgG-antistofrespons over for hver af de 13 serotyper, der som minimum var sammenlignelige med dem fra en primær spædbørnsserie med 3 doser.

Antistofpersistens og immunologisk hukommelse er undersøgt i et studie hos raske børn, som fik 1 enkelt dosis Prevenar 13 mindst 2 år efter at de tidligere var blevet vaccineret med enten 4 doser Prevenar, en 3-dosis børneserie Prevenar efterfulgt af Prevenar 13 ved 12-måneders alderen eller 4 doser Prevenar 13.

En enkelt dosis Prevenar 13 givet til børn på omkring 3,4 år, uanset om de var vaccineret med Prevenar eller Prevenar 13, fremkaldte kraftigt antistofrespons for både de syv fælles serotyper og de seks yderligere serotyper i Prevenar 13.

Siden markedsføringen af 7-valent Prevenar i 2000 har overvågningsdata for pneumokok-sygdomme ikke vist, at immuniteten, som blev fremkaldt af Prevenar i spædbarnsalderen, aftager med tiden.

Børn i alderen 12-59 måneder, som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent)

Efter administration af 1 enkelt dosis Prevenar 13 til børn (12-59 måneder), som er fuldt immuniseret med Prevenar (7-valent) (enten 2- eller 3-dosis primær serie plus booster), var andelen, der opnåede IgG-niveauer $\geq 0,35$ mikrogram/ml og OPA-titre $\geq 1:8$, mindst 90%. Tre serotyper (serotype 1, 5 og 6A) af de seks yderligere serotyper udviste imidlertid lavere IgG-GMC og OPA-GMT sammenlignet med børn, som havde fået mindst en tidligere vaccination med Prevenar 13. Den kliniske betydning af lavere GMC og GMT kendes ikke.

Uvaccinerede børn (12-23 måneder)

Studier med Prevenar (7-valent) hos uvaccinerede børn (12-23 mdr.) viste, at 2 doser er nødvendigt for at opnå serum-IgG-koncentrationer for 6B og 23F, der er sammenlignelige med de serumkoncentrationer, der opnås med en 3-dosis børneserie.

Børn og teenagere i alderen 5-17 år

Prevenar 13 fremkaldte antistofrespons for alle 13 serotyper i et open-labelstudie med 592 raske børn og teenagere, herunder hos dem med astma (17,4%), som kan være præ-disponerede for pneumokokinfektion. Der blev givet en enkelt dosis Prevenar 13 til børn i alderen 5-10 år, som tidligere var vaccineret med mindst en dosis Prevenar samt til børn og teenagere i alderen 10-17 år, som ikke tidligere havde fået en pneumokokvaccine.

I begge aldersgrupper, både 5-10-års-alderen og 10-17-års-alderen, var antistofresponsen for Prevenar 13 non-inferiør i forhold til Prevenar for de 7 fælles serotyper og i forhold til Prevenar 13 for de 6 yderligere serotyper sammenlignet med antistofresponsen efter 4 doser hos børn vaccineret i alderen 2-, 4-, 6- og 12-15 måneder målt på serumIgG.

Hos børn og teenagere i alderen 10-17 år var OPA-GMT 1 måned efter vaccination non-inferiør i forhold til OPA-GMT i aldersgruppen 5-10 år for 12 af de 13 serotyper (undtaget serotype 3).

Immunrespons efter subkutan administration

Subkutan administration af Prevenar 13 blev vurderet i et ikke-komperativt studie med 185 raske japanske spædbørn og børn, som fik 4 doser, da de var 2, 4, 6 og 12-15 måneder gamle. Forsøget viste, at sikkerhed og immunogenicitet generelt var sammenlignelige med observationer fundet i forsøg med intramuskulær administration.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Prevenar 13 i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med pneumokoksygdom (se pkt. 4.2 vedrørende oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Effekt på nasofaryngeal kolonisering

Et overvågningsstudie i Frankrig omfattende børn med akut otitis media evaluerede ændringer i den nasofaryngeale pneumokok-serotype-forekomst efter indførelse af Prevenar (7-valent) og senere Prevenar 13. Prevenar 13 reducerede signifikant hyppigheden af nasofaryngeal-bærere af de 6 yderligere serotyper (og serotype 6C) kombineret og af serotyperne 6C, 7F og 19A individuelt, når der sammenlignedes med Prevenar. En reduktion i antal bærere sås også for serotype 3 (2,5% vs 1,1%; $p=0,1$). Der observeredes ingen bærere af serotyperne 1 og 5.

Effekten af pneumokok-konjugat-vaccination på nasofaryngeal bærertilstand blev undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet studie i Israel, i hvilket børn fik enten Prevenar 13 eller Prevenar (7-valent) i 2-, 4-, 6- og 12-måneders alderen. Prevenar 13 reducerede signifikant nylig identificeret nasofaryngeal forekomst af de 6 yderligere serotyper (og serotype 6C) kombineret samt af serotype 1, 6A, 6C, 7F og 19A individuelt ved sammenligning med Prevenar. Der sås ingen reduktion i serotype 3, og for serotype 5's vedkommende var kolonisering for sjælden til at eventuel indflydelse kunne vurderes. For 6 af de resterende 7 fælles serotyper observeredes samme hyppighed af nasofaryngeal bærertilstand i de 2 vaccine-grupper; for serotype 19F observeredes en signifikant reduktion.

Beskyttende effekt af Prevenar (7-valent vaccine) hos spædbørn og børn

Virkingen af 7-valent Prevenar blev evalueret i to større undersøgelser – Northern California Kaiser Permanente (NCKP)-undersøgelsen, og den finske Otitis Media undersøgelse (FinOM). Begge undersøgelser var randomiserede, dobbelt-blindede, aktivt kontrollerede undersøgelser, hvor spædbørn blev randomiseret til at få enten Prevenar eller kontrolvaccine (NCKP, meningokok serogruppe C CRM-konjugat [MnCC]-vaccine; FinOM, hepatitis B-vaccine) i en serie med fire doser i 2-, 4-, 6- og 12-15-måneders alderen. Resultater om den beskyttende effekt fra disse undersøgelser (for invasiv pneumokoksygdom, pneumoni og akut otitis media) præsenteres nedenunder (tabel 2).

Tabel 2: Sammenfatning af effekten af 7-valent Prevenar¹			
Test	N	VE²	95 % CI
NCKP: Vaccineserotype IPD ³	30.258	97 %	85, 100
NCKP: Klinisk pneumoni med abnorm thorax røntgen	23.746	35 %	4, 56
NCKP: Akut otitis media (AOM) ⁴	23.746		
Totalt antal episoder		7 %	4, 10
Tilbagevendende AOM (3 episoder i løbet af 6 måneder, eller 4 episoder i løbet af et år)		9 %	3, 15
Tilbagevendende AOM (5 episoder i løbet af 6 måneder, eller 6 episoder i løbet af 1 år)		23 %	7, 36
Drænlæggelse		20,3 %	2, 35
FinOM: AOM	1.662		
Totalt antal episoder		6 %	-4, 16
Alle pneumokok AOM		34 %	21, 45
Vaccineserotype AOM		57 %	44, 67
s effekt ¹ Per protokol			
² Vaccinens effekt			
³ Oktober 1995 til 20. april 1999			
⁴ Oktober 1995 til 30. april 1998			

Effektivitet af 7-valent Prevenar

Effektiviteten (både direkte og indirekte virkning) af 7-valent Prevenar mod pneumokoksygdom er blevet evalueret i både immuniseringsprogrammer med primære spædbørnsserier med tre og to doser, hver med booster-doser (tabel 3). Som følge af den udbredte anvendelse af Prevenar, er hyppigheden af IPD konstant blevet betydeligt reduceret. En stigning i hyppigheden af IPD tilfælde forårsaget af serotyper, som ikke er indeholdt i Prevenar som f.eks. 1, 7F og 19A, er indberettet i visse lande. Overvågning vil fortsætte med Prevenar 13, og når landene opdaterer deres overvågningsdata, kan oplysningerne i denne tabel ændres.

Når screeningsmetoden anvendes, var serotype-specifikke estimater for effektiviteten af 2 doser under 1-års alderen i Storbritannien 66 % (-29, 91 %) og 100 % (25, 100 %) for henholdsvis serotype 6B og 23F.

Tabel 3. Sammenfatning af effektiviteten af 7-valent Prevenar mod invasiv pneumokoksygdom			
Land (Markedsføringsår)	Anbefalet plan	Sygdomsreduktion i %	95 % CI
UK (England og Wales) ¹ (2006)	2, 4 og 13 måneder	<u>Vaccineserotyper:</u> To doser før 1-års alderen: 85 %	49, 95 %
USA (2000)	2, 4, 6, 12 og 15 måneder		
Børn < 5 ²		Vaccineserotyper: 98 % Alle serotyper: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Personer ≥ 65 ³		Vaccineserotyper: 76 % Alle serotyper: 38 %	NA NA
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4 og 12 måneder	Alle serotyper: 73 % <u>Vaccineserotyper:</u> Spædbørnsserie med 2 doser: 99 % Gennemført plan: 100 %	NA 92, 100 % 82, 100 %
¹ Børn < 2 år. Beregnet effektivitet af vaccinen pr. juni 2008 (Broome-metoden).			
² 2005 data.			
³ 2004 data.			
⁴ Børn < 5 år. Januar 2005 til december 2007. Fuldstændig effektivitet for rutine 2+1 planen endnu ikke tilgængelig.			

Effektiviteten af Prevenar i en 3+1 plan er også blevet observeret for akut otitis media og pneumoni siden vaccinen blev introduceret i et nationalt immuniseringsprogram. I en retrospektiv evaluering af en stor amerikansk forsikringsdatabase, blev konsultationer for AOM reduceret med 42,7 %, og medicinsk behandling for AOM med 41,9 %, hos børn under 2-års alderen, sammenlignet med en *basisline* fra før markedsføringstilladelse (2004 versus 1997-99). I en sammenlignelig analyse, blev indlæggelser og ambulante besøg for pneumoni af alle årsager reduceret med hhv. 52,4 % og 41,1 %. For de hændelser, som blev specifikt identificeret som pneumokokpneumoni, var de observerede reduktioner i indlæggelser og ambulatoriebesøg hhv. 57,6 % og 46,9 % hos børn under 2-års alderen, sammenlignet med en basislinje fra før markedsføringstilladelse (2004 versus 1997-99). Mens et direkte årsag-virkningsforhold ikke kan udledes fra observationsanalyser af denne type, tyder disse fund på, at Prevenar spiller en vigtig rolle ved at reducere byrden af slimhindesygdomme (AOM og pneumoni) hos målpopulationen.

Yderligere Prevenar (7-valent) immunogenicitetsdata: børn med seglcellesygdom

Immunogeniciteten af Prevenar er blevet undersøgt i en open-label, multi-centerundersøgelse med 49 spædbørn med seglcellesygdom. Børnene blev vaccineret med Prevenar (3 doser med en måneds mellemrum fra 2-måneders alderen), og 46 af disse børn fik også en 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine i 15-18-måneders alderen. Efter primær immunisering havde 95,6 % af forsøgspersonerne antistofniveauer på mindst 0,35 µg/ml for alle syv serotyper, som findes i Prevenar. En signifikant forhøjelse af koncentrationerne af antistoffer mod de syv serotyper sås efter polysaccharid-vaccinationen, hvilket tyder på, at den immunologiske hukommelse var veletableret.

Immunogenicitetsstudier hos voksne over 50 år

Hos voksne er der ikke defineret en antistofgrænseværdi for polysaccharid pneumokok serotypespecifik IgG-bindende antistofkoncentration forbundet med beskyttelse. I alle pivotale kliniske forsøg blev der anvendt en serotypespecifik opsonofagocytoseanalyse (OPA) som surrogat til at vurdere en mulig effekt mod invasiv pneumokoksygdom og pneumoni. OPA-GMT (geometric mean titers), der blev målt 1 måned efter hver vaccination, blev beregnet. OPA-titre udtrykkes som den reciprokke værdi af den højeste serumfortynding, der reducerer overlevelsen af pneumokokkerne med mindst 50 %.

Pivotale studier af Prevenar 13 blev designet til at vise, at de funktionelle OPA antistofrespons for de 13 serotyper er non-inferiore og for visse serotyper superiore i forhold til de 12 serotyper, der er fælles med den markedsførte 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine (PPSV23) [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] en måned efter vaccination. Responset på serotype 6A, som er unikt for Prevenar 13, blev vurderet ved demonstration af en firdobbelt stigning i den specifikke OPA-titer i forhold til niveauet før immunisering.

Der er udført 5 kliniske undersøgelser i Europa og USA, som vurderede immunogeniciteten af Prevenar 13 i forskellige aldersgrupper i intervallet 50-95 år. Kliniske undersøgelser af Prevenar 13 har for nylig leveret immunogenicitetsdata for voksne over 50 år, herunder voksne over 65 år, som tidligere er blevet vaccineret med en eller flere doser af PPSV23 5 år før inklusion i undersøgelsen. Hver undersøgelse omfattede raske voksne og immunkompetente voksne med stabile underliggende sygdomme, der er kendt for at prædisponere for pneumokokinfektion (dvs. kronisk hjerte-kar-sygdom, kronisk lungesygdom inklusive astma, nyresygdom, diabetes mellitus samt kronisk leversygdom inklusive alkoholisk leversygdom) samt voksne med risikofaktorer som rygning og alkoholmisbrug.

Immunogenicitet og sikkerhed ved Prevenar 13 er påvist hos voksne over 50 år, herunder personer der tidligere er vaccineret med en polysaccharid pneumokokvaccine.

Voksne, der ikke tidligere er vaccineret med 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine

I en head-to-head sammenligningsundersøgelse, foretaget blandt voksne i alderen 60-64 år, fik forsøgsdeltagerne en enkeltdosis af enten Prevenar 13 eller PPSV23. I den samme undersøgelse fik en anden gruppe i alderen 50-59 år en enkeltdosis Prevenar 13.

I tabel 4 sammenlignes OPA-GMT'er 1 måned efter dosis hos 60-64-årige, som enten har fået en enkeltdosis Prevenar 13 eller PPSV23, og hos 50-59-årige, som har fået en enkeltdosis Prevenar 13.

Tabel 4 OPA-GMT'er hos voksne i alderen 60-64 år, som har fået Prevenar 13 eller polysaccharid pneumokokvaccine (PPSV23), og hos voksne i alderen 50-59 år, som har fået en enkeltdosis Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 i forhold	
	50-59 år	60-64 år	60-64 år	50-59 år i forhold til		til PPSV23,	
	N=350-384	N=359-404	N=367-402	60-64 år		60-64 år	
Serotype	GMT	GMT	GMT	GM Ratio	(95% CI)	GM Ratio	(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 [†]	4328	2593	213	1.7	(1.30, 2.15)	12.1	(8.63, 17.08)
6B	3212	1984	788	1.6	(1.24, 2.12)	2.5	(1.82, 3.48)
7F	1520	1120	405	1.4	(1.03, 1.79)	2.8	(1.98, 3.87)
9V	1726	1164	407	1.5	(1.11, 1.98)	2.9	(2.00, 4.08)
14	957	612	692	1.6	(1.16, 2.12)	0.9	(0.64, 1.21)
18C	1939	1726	925	1.1	(0.86, 1.47)	1.9	(1.39, 2.51)
19A	956	682	352	1.4	(1.16, 1.69)	1.9	(1.56, 2.41)
19F	599	517	539	1.2	(0.87, 1.54)	1.0	(0.72, 1.28)
23F	494	375	72	1.3	(0.94, 1.84)	5.2	(3.67, 7.33)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95% CI for GMR større end 0,5.

^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95% CI for GMR større end 1.

^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, blev et statistisk signifikant større respons defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95% CI for GMR større end 2.

Hos voksne i alderen 60-64 år var OPA-GMT'er for Prevenar 13 non-inferiore i forhold til OPA-GMT'er for PPSV23 for de tolv serotyper, der er fælles for begge vacciner. For 9 serotyper blev det påvist, at OPA-titrene var statistisk signifikant højere hos personer, der fik Prevenar 13.

Hos voksne i alderen 50-59 år var OPA-GMT'er for alle 13 serotyper i Prevenar 13 non-inferiore i forhold til Prevenar 13 respons hos voksne i alderen 60-64 år. For 9 serotyper var immunresponsen relateret til alderen, hvor voksne i aldersgruppen 50-59 år viste statistisk signifikant større respons end voksne i aldersgruppen 60-64 år.

Hos alle voksne ≥ 50 år, som fik en enkeltdosis Prevenar 13, var OPA-titrene for serotype 6A signifikant højere end hos voksne ≥ 60 år, som fik en enkeltdosis PPSV23.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 var OPA-titrene faldet sammenlignet med niveauet en måned efter vaccinationen, men OPA-titrene for alle serotyper forblev højere end niveauerne ved *baseline*:

	OPA-GMT-niveauer ved	OPA-GMT-niveauer ét år efter
	<i>baseline</i>	Prevenar 13
Voksne 50-59 år, som ikke tidligere er vaccineret med PPSV23	5-45	20-1234
Voksne 60-64 år, som ikke tidligere er vaccineret med PPSV23	5-37	19-733

Voksne, der tidligere er vaccineret med 23-valent polysaccharid pneumokokvaccine

Immunresponsene på Prevenar 13 og PPSV23 blev sammenlignet i en head-to-head undersøgelse blandt voksne ≥ 70 år, som havde fået en enkeltdosis polysaccharid pneumokokvaccine mindst 5 år før undersøgelsesvaccinationen.

I tabel 5 sammenlignes OPA-GMT'er 1 måned efter dosis hos voksne i alderen ≥ 70 år, som er vaccineret med polysaccharid pneumokokvaccine, og som har fået en enkeltdosis af enten Prevenar 13 eller PPSV23.

Serotype	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA-GMT-titre i forhold til PPSV23	
	OPA-GMT	OPA-GMT	GM Ratio	(95% CI)
1	81	55	1.5	(1.17, 1.88)
3	55	49	1.1	(0.91, 1.35)
4	545	203	2.7	(1.93, 3.74)
5	72	36	2.0	(1.55, 2.63)
6A [†]	903	94	9.6	(7.00, 13.26)
6B	1261	417	3.0	(2.21, 4.13)
7F	245	160	1.5	(1.07, 2.18)
9V	181	90	2.0	(1.36, 2.97)
14	280	285	1.0	(0.73, 1.33)
18C	907	481	1.9	(1.42, 2.50)
19A	354	200	1.8	(1.43, 2.20)
19F	333	214	1.6	(1.17, 2.06)
23F	158	43	3.7	(2.69, 5.09)

^a Non-inferioritet blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95% CI for GMR større end 0,5.
^b Statistisk signifikant større respons blev defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95% CI for GMR større end 1.
^c For serotype 6A[†], som er unik for Prevenar 13, blev et statistisk signifikant større respons defineret som den laveste grænse af det 2-sidede 95% CI for GMR større end 2.

Hos voksne, vaccineret med polysaccharid pneumokokvaccine mindst 5 år før det kliniske forsøg, var OPA-GMT'er for Prevenar 13 non-inferiore i forhold til den 23-valente polysaccharid-pneumokokvaccine med hensyn til immunresponsene på de 12 serotyper, der var fælles for de 2 vacciner. Desuden blev der i dette forsøg påvist statistisk signifikant større OPA-GMT'er for 10 af de 12 fælles serotyper. Immunresponsene på serotype 6A var statistisk signifikant større efter vaccination med Prevenar 13 end efter 23-valent polysaccharidvaccine.

Et år efter vaccination med Prevenar 13 af voksne over 70 år, der var vaccineret med PPSV23 mindst 5 år inden inklusion i studiet, var OPA-titrene faldet sammenlignet med niveauet en måned efter vaccinationen, men OPA-titrene for alle serotyper forblev højere end niveauerne ved *baseline*:

	OPA-GMT-niveauer ved <i>baseline</i>	OPA-GMT-niveauer ét år efter Prevenar 13
Voksne ≥ 70 år vaccineret med PPSV23 mindst 5 år tidligere	9-122	18 381

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Evaluering af farmakokinetiske egenskaber kræves ikke for vacciner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data for Prevenar 13 viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkeltdosis og gentagne doser, lokal tolerance samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Ravsyre
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæske

Se pkt. 2 for adjuvant.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Prevenar 13 kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 4 dage. Efter denne periode skal Prevenar 13 enten anvendes eller bortskaffes. Disse oplysninger er ment som vejledning til sundhedspersonale i tilfælde af, at produktet midlertidigt har været opbevaret uden for køleskab.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml injektionsvæske, suspension, i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (latexfri chlorbutylgummi) og en hætte til beskyttelse af spidsen (uklart latexfri isopren brombutylgummi).

Pakningsstørrelser på 1 og 10, med eller uden kanyle(r), og en multipakning på 5 pakninger, hver indeholdende 10 fyldte injektionssprøjter, med eller uden kanyle(r).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Under opbevaring kan der observeres et hvidt bundfald og en klar supernatant.

Vaccinen skal rystes grundigt for at opnå en homogen hvid suspension, før luften trykkes ud af sprøjten, og den bør inspiceres visuelt for eventuelle partikler og/eller variationer i fysisk udseende før administration. Må ikke anvendes, hvis indholdet fremtræder på anden måde.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/590/001
EU/1/09/590/002
EU/1/09/590/003
EU/1/09/590/004
EU/1/09/590/005
EU/1/09/590/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 09. december 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Prevenar 13 findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Wyeth Biotech
One Burtt Road
Andover, MA 01810
USA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle International Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

Wyeth Pharmaceuticals, Division of Wyeth Holdings Corporation
4300 Oak Park
Sanford, NC 27330
USA

Wyeth Pharmaceuticals, Division of Wyeth Holdings Corporation
401 N. Middletown Road
Pearl River, NY 10965
USA

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

John Wyeth & Brother Ltd.
New Lane
Havant
Hampshire P09 2NG
Storbritannien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lægemiddelovervågningsystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet som er beskrevet i markedsføringstilladelse (Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens lægemidlet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (ifølge aftalen i RMP, Modul 1.8.2 i markeds-

føringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur

PSUR

Lægemidlets PSUR-cyklus skal følge en halvårlig cyklus, indtil andet aftales med CHMP.

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal informere sundhedspersonalet om de karakteristiske forskelle på 13-valent og 7-valent pneumokokvaccine, dvs. forskelle i pakningsmateriale og etikettering, forskel i farven på sprøjten og nålehætten, og om, hvordan børn, der er påbegyndt et vaccinationsprogram med den 7-valente pneumokokvaccine, overføres til 13-valent pneumokokvaccine.

For at sikre at potentielle bivirkningsrapporter entydigt kan henføres til den indgivne vaccine, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at de to vacciner har forskellige batchnumre, forskellig farve på stempel og sprøjtes nålehætte og at pakningsmateriale og etikettering er forskellig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
TEKST PÅ YDRE KARTON**

Fylt injektionssprøjte, med eller uden kanyle, pakning med 1 eller 10

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension
Konjugeret polysaccharid pneumokockvaccine (13-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder 2,2 mikrogram polysaccharid for serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 mikrogram for serotype 6B.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, ravsyre, polysorbat 80 og vand til injektionsvæske

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

1 enkeltdosis (0,5 ml) i fyldt injektionssprøjte med en separat kanyle

1 enkeltdosis (0,5 ml) i fyldt injektionssprøjte uden kanyle

10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter med separate kanyler

10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter uden kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Omrystes grundigt før anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Prevenar 13 kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 4 dage. Efter denne periode skal

Prevenar 13 enten anvendes eller bortskaffes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/590/002 – pakning med 1 med separat kanyle

EU/1/09/590/001 – pakning med 1 uden kanyle

EU/1/09/590/004 – pakning med 10 med separate kanyler

EU/1/09/590/003 – pakning med 10 uden kanyler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

TEKST PÅ YDRE KARTON

Fyldt injektionssprøjte, med eller uden kanyle, pakning med 10 til multipakning med 50 (5 x 10) (uden blue box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension
Konjugeret polysaccharid pneumokockvaccine (13-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder 2,2 mikrogram polysaccharid for serotyper 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 mikrogram for serotype 6B.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, ravsyre, polysorbat 80 og vand til injektionsvæske.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

Del af en multipakning, som består af 5 pakninger, hver indeholdende 10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter med separate kanyler.

Del af en multipakning, som består af 5 pakninger, hver indeholdende 10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter uden kanyler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Omrystes grundigt før anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Prevenar 13 kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 4 dage. Efter denne periode skal Prevenar 13 enten anvendes eller bortskaffes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/590/006 – pakning med 50 (5 x 10) med separate kanyler

EU/1/09/590/005 – pakning med 50 (5 x 10) uden kanyler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**TEKST PÅ YDRE KARTON**

Fyldt injektionssprøjte, med eller uden kanyle, multipakning med 50 (5 x 10) (etiket til ydre emballage sættes på den gennemsigtige folie, inkl. blue box)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension
Konjugeret polysaccharid pneumokockvaccine (13-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 dosis (0,5 ml) indeholder 2,2 mikrogram polysaccharid for serotyper 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og 4,4 mikrogram for serotype 6B.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumchlorid, ravsyre, polysorbit 80 og vand til injektionsvæske.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension.

Multipakning, som består af 5 pakninger, hver indeholdende 10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter med separate kanyler.

Multipakning, som består af 5 pakninger, hver indeholdende 10 enkeltdoser (0,5 ml) i fyldte injektionssprøjter uden kanyler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse.
Omrystes grundigt før anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Prevenar 13 kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 4 dage. Efter denne periode skal Prevenar 13 enten anvendes eller bortskaffes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/590/006 – pakning med 50 (5 x 10) med separate kanyler

EU/1/09/590/005 – pakning med 50 (5 x 10) uden kanyler

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Fyldt injektionssprøjte

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Omrystes grundigt før anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Prevenar 13 injektionsvæske, suspension

Konjugeret polysaccharid pneumokokvaccine (13-valent, adsorberet)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De eller Deres barn får vaccinen, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apoteket eller sygeplejersken, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til Dem eller Deres barn. Lad derfor være med at give det til andre.
- Tal med lægen, apoteket eller sygeplejersken, hvis De eller Deres barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De eller Deres barn får Prevenar 13
3. Sådan vil De eller Deres barn få Prevenar 13
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Prevenar 13 er en pneumokokvaccine, som er med til at beskytte:

- **børn i alderen fra 6 uger til 17 år** mod sygdomme såsom: meningitis (hjernehindebetændelse), blodforgiftning (bakteriæmi - bakterier i blodbanen), lungebetændelse og mellemørebetændelse.
- **voksne over 50 år** mod sygdomme såsom lungebetændelse med bakterier i blodbanen, blodforgiftning (bakteriæmi - bakterier i blodbanen) og meningitis (hjernehindebetændelse), forårsaget af 13 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae*.

Vaccinen virker ved at hjælpe kroppen med at danne sine egne antistoffer, som beskytter Dem eller Deres barn mod disse sygdomme.

2. Det skal De vide, før De eller Deres barn får Prevenar 13

Prevenar 13 må ikke gives:

- hvis De eller Deres barn er overfølsom (allergisk) over for de aktive stoffer, et af de øvrige indholdsstoffer eller over for andre vacciner, som indeholder difteritoksoid. De aktive stoffer og andre indholdsstoffer er angivet i afsnit 6 "Prevenar 13 indeholder".
- hvis De eller Deres barn har en svær infektion med høj temperatur (over 38 °C). Hvis dette gælder for Dem eller Deres barn, vil vaccinationen blive udskudt, indtil De eller Deres barn har det bedre. En mildere infektion, såsom en forkølelse, bør ikke være et problem. De bør dog tale med Deres læge, apotek eller sygeplejerske først.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotek eller sygeplejerske før vaccinationen:

- hvis De eller Deres barn har eller har haft medicinske problemer efter en dosis af Prevenar eller Prevenar 13, som f.eks. en allergisk reaktion eller problemer med vejrtrækningen.
- hvis De eller Deres barn har blødningsproblemer eller let får blå mærker.
- hvis De eller Deres barn har et svækket immunsystem (for eksempel på grund af hiv-infektion). De eller Deres barn får muligvis ikke fuldt udbytte af Prevenar 13.

Ligesom det gælder for alle andre vacciner, vil Prevenar 13 ikke beskytte 100 % af de personer, som får vaccinen.

Prevenar 13 beskytter kun børn mod mellemørebetændelse, som er forårsaget af de typer af *Streptococcus pneumoniae*, som vaccinen er udviklet til. Den beskytter ikke mod andre infektiøse årsager til mellemørebetændelse.

Brug af anden medicin/vacciner sammen med Prevenar 13

Deres læge vil måske bede Dem om at give Deres barn paracetamol eller anden febernedsettende medicin inden vaccination med Prevenar 13. Det vil hjælpe med at reducere nogle af bivirkningerne ved Prevenar 13.

Fortæl altid lægen, på apoteket eller sygeplejersken, hvis De eller Deres barn bruger anden medicin, har brugt anden medicin for nylig eller skal til at tage anden medicin eller for nylig har fået anden vaccine.

Graviditet og amning

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apoteket til råds, før De får dette lægemiddel.

Prevenar 13 indeholder

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23mg) pr. dosis, det vil sige er praktisk taget "natriumfrit".

3. Sådan vil De eller Deres barn få Prevenar 13

Lægen eller sygeplejersken vil indsprøjte den anbefalede dosis (0,5 ml) af vaccinen i musklerne i Deres arm. Børn vil få indsprøjtningen i muskler i armen eller benet.

Spædbørn i alderen fra 6 uger til 6 måneder

Deres barn vil typisk få en indledende serie på tre indsprøjtninger af vaccinen efterfulgt af yderligere en dosis.

- Den første indsprøjtning kan gives fra 6-ugers-alderen.
- Hver indsprøjtning gives med mindst en måneds mellemrum.
- Den fjerde indsprøjtning (booster) gives i alderen fra 11 til 15 måneder.
- De vil blive informeret om, hvornår Deres barn skal have den næste indsprøjtning.

Sundhedsvæsenet i Danmark kan anvende en anden plan i henhold til de officielle anbefalinger. De kan tale med Deres læge, apotek eller sygeplejerske og få yderligere oplysninger.

Ikke-vaccinerede spædbørn og børn over 7 måneder samt teenagere

Spædbørn fra **7 til 11 måneder** skal have to indsprøjtninger. Hver indsprøjtning gives med mindst en måneds mellemrum. En tredje indsprøjtning gives i barnets andet leveår.

Børn fra **12 til 23 måneder** skal have to indsprøjtninger. Hver indsprøjtning gives med mindst to måneders mellemrum.

Børn i alderen fra **2 til 17 år** skal have én indsprøjtning.

Spædbørn, børn og teenagere, som tidligere er vaccineret med Prevenar

Spædbørn og børn, som tidligere er vaccineret med Prevenar, kan få Prevenar 13 til at fuldføre vaccinationsserien.

Lægen eller sygeplejersken vil afgøre, hvor mange indsprøjtninger med Prevenar 13, der er nødvendige til børn fra **1 til 5 år**, som tidligere er vaccineret med Prevenar.

Børn og teenagere i alderen 6-17 år skal have én indsprøjtning.

Det er vigtigt at følge vejledningerne fra lægen, apoteket eller sygeplejersken, så Deres barn gennemfører vaccinationsserien.

Hvis De glemmer at komme tilbage til lægen eller sygeplejersken på det skemalagte tidspunkt, skal De spørge lægen, apoteket eller sygeplejersken til råds.

Voksne over 50 år

Voksne skal have én indsprøjtning.

Fortæl det altid til lægen, sygeplejersken eller på apoteket, hvis De tidligere er blevet vaccineret mod lungebetændelse.

Spørg lægen, apoteket eller sygeplejersken, hvis De har yderligere spørgsmål om brugen af Prevenar 13.

4. Bivirkninger

Prevenar 13 kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er indberettet for Prevenar 13 for spædbørn og børn (i alderen 6 uger til 5 år) :

De mest almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):

- Nedsat appetit
- Feber, irritabilitet, smerter, ømhed, rødmen, hævelse eller hård infiltration på vaccinationsstedet, døsighed, urolig søvn

Almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer):

- Feber på mere end 39 °C, ømhed på vaccinationsstedet, som påvirker bevægelse, rødme, hårdhed og hævelse på 2,5 cm – 7,0 cm omkring vaccinationsstedet.

Ikke almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 100 vaccinationer):

- Opkastning, diarré
- Rødmen, hævelse eller hård infiltration på vaccinationsstedet i et område på mere end 7 cm, gråd

Sjældne bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 1000 vaccinationer):

- Kramper (eller anfald), herunder hændelser forårsaget af høj temperatur
- Bevidstløshed/kontaktløshed (kollaps eller shocklignende tilstand),
- Allergisk (overfølsomheds-) reaktion, herunder hævelse af ansigt og/eller læber, vejrtrækningsbesvær
- Udslæt, nældefeber (urticaria) eller nældefeber-lignende udslæt
- Rødmen

Prevenar 13 giver beskyttelse mod 13 typer af bakterien *Streptococcus pneumoniae* og den erstatter Prevenar, som gav beskyttelse mod 7 typer.

Følgende øvrige bivirkninger er set hos børn og teenagere (i alderen 6-17 år) ved brug af Prevenar 13:

Meget almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved mere end 1 ud af 10 vaccinationer):

- Nedsat appetit
- Irritabilitet, rødmen på vaccinationsstedet, hævelse eller hårdhed på vaccinationsstedet, smerter, ømhed på vaccinationsstedet, døsighed, urolig søvn, øget følsomhed på vaccinationsstedet (herunder nedsat bevægelighed)

Almindelige bivirkninger (disse kan forekomme ved op til 1 ud af 10 vaccinationer):

- Hovedpine
- Opkastning og diarré
- Udslæt, nældefeber eller nældefeber-lignende udslæt
- Feber

Følgende øvrige bivirkninger er set efter markedsføring hos spædbørn og børn i alderen op til 5 år ved brug af Prevenar 13:

- Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, herunder shock (hjertekollaps), angioødem (hævelse af læber, ansigt eller svælg)
- Nældefeber (urticaria), rødmen og irritation (dermatitis) og kløe (pruritus) ved vaccinationsstedet, ansigtsrødme
- Forstørrede lymfeknuder eller lymfekirtler (lymfadenopati) nær vaccinationsstedet, f.eks. under armen eller i lysken
- Erythema multiforme (et udslæt, som giver kløende røde skjolder)

Hos spædbørn, der er født meget for tidligt (født i eller før 28. svangerskabsuge), kan der være længere mellemrum end normalt mellem åndedragene i 2-3 dage efter vaccinationen.

Følgende bivirkninger omfatter bivirkninger ved Prevenar 13, som er indberettet for voksne over 50 år:

Meget almindelige bivirkninger (forekommer ved mere end 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- Nedsat appetit, hovedpine, diarré
- Kulderystelser, træthed, smerter, rødme, opsvulmet hård infiltration eller ømhed på vaccinationsstedet, som påvirker armens bevægelser
- Forværring af eksisterende smerter eller nye smerter i led eller muskler

Almindelige bivirkninger (forekommer ved op til 1 ud af 10 doser af vaccinen):

- Opkastning, feber

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer ved færre end 1 ud af 100 doser af vaccinen):

- Kvalme
- Allergisk (overfølsomheds-) reaktion, herunder hævelse af ansigt og/eller læber, vejrtrækningsbesvær
- Hævede lymfeknuder (lymfekirtler - lymfadenopati) tæt på vaccinationsstedet, såsom under armen

Tal med lægen, apotekpersonalet eller sundhedspersonalet, hvis De eller Deres barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på kartonen og etiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Prevenar 13 kan opbevares ved temperaturer op til 25 °C i op til 4 dage. Efter denne periode skal Prevenar 13 enten anvendes eller bortskaffes. Disse oplysninger er ment som vejledning til sundhedspersonale i tilfælde af, at produktet midlertidigt har været opbevaret uden for køleskab.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Prevenar 13 indeholder:

Aktive stoffer:

- 2,2 µg polysaccharid for serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F og 23F
- 4,4 µg polysaccharid for serotype 6B

Konjugeret til CRM₁₉₇ bærerproteinet og adsorberet på aluminiumphosphat (0,125 mg aluminium).

Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid, ravsyre, polysorbat 80 og vand til injektionsvæske.

Udseende og pakningsstørrelser

Vaccinen er en hvid suspension til indsprøjtning, som leveres i en fyldt enkeltdosis-injektionssprøjte (0,5 ml). Pakningsstørrelse på 1 og 10, med eller uden kanyle, og en multipakning på 5 pakninger, hver indeholdende 10 fyldte injektionssprøjter, med eller uden kanyle.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Wyeth Pharmaceuticals
New Lane
Havant
Hampshire, PO9 2NG
Storbritannien

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Prevenar 13, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas
Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft
Tel: +36 1 488 3700

Česká Republika
Pfizer s.r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα

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

España

Pfizer, S.L.
Télf: +34914909900

France

Pfizer
Tél: +33 1 58 07 34 40

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Simi: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E.(Cyprus Branch).
Τηλ: +357 22 817690

Latvijā

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 526 100

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 55 00

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

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0) 1304 616161

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere information om Prevenar på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Under opbevaring kan der observeres et hvidt bundfald og en klar supernatant.

Udfør en visuel inspektion for fremmedlegemer og partikler og/eller forandring af fysisk udseende. Må ikke anvendes hvis dette findes.

Ryst grundigt før anvendelse for at opnå en homogen hvid suspension.

Hele dosen administreres.

Prevenar 13 er kun til intramuskulær anvendelse. Må ikke administreres intravaskulært.

Prevenar 13 må ikke blandes med andre vacciner i den samme injektionssprøjte.

Prevenar 13 kan gives på samme tidspunkt som andre børnevacciner; i dette tilfælde skal forskellige injektionssteder anvendes.

Prevenar 13 kan gives til voksne over 50 år samtidig med trivalent inaktiveret influenzavaccine.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.