

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Prevenar 13[®]

2,2 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL +
4,4 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL +
2,2 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL + 2,2 mcg/0,5 mL

suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: pneumokokna polisaharidna konjugovana vakcina, adsorbovana

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 mL) sadrži:

Pneumokokni polisaharid serotip 1 ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 3 ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 4 ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 5 ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 6A ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 6B ¹	4,4 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 7F ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 9V ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 14 ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni oligosaharid serotip 18C ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 19A ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 19F ¹	2,2 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 23F ¹	2,2 mikrograma

¹Konjugovan sa CRM₁₉₇ proteinom-nosačem i adsorbovan na aluminijum-fosfatu (0,125 mg aluminijuma)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Vakcina je homogena, bela suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aktivna imunizacija odojčadi, dece i adolescenata uzrasta od 6 nedelja do 17 godina, u cilju prevencije invazivne bolesti, pneumonije i akutnog *otitis media*, izazvane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Aktivna imunizacija odraslih osoba uzrasta od 18 godina i starijih, u cilju prevencije invazivne bolesti i pneumonije, izazvane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Više informacija o zaštiti od specifičnih pneumokoknih serotipova, dato je u odeljcima 4.4 i 5.1.

O primeni vakcine Prevenar 13, odlučuje se na osnovu zvaničnih preporuka, uzimajući u obzir i rizik od invazivne bolesti i pneumonije kod različitih starosnih grupa i istovremeno prisutne bolesti, kao i varijabilnost u epidemiologiji serotipova u različitim geografskim područjima.

4.2. Doziranje i način primene

Raspored imunizacije vakcinom Prevenar 13 utvrđuje se na osnovu zvaničnih preporuka.

Doziranje

Primena kod odojčadi i dece uzrasta od 6 nedelja do 5 godina

Preporučuje se da odojčad koja su primila prvu dozu vakcine Prevenar 13, vakcinaciju i završe ovom vakcinom.

Primena kod odojčadi uzrasta od 6 nedelja do 6 meseci

Primarna serija vakcinacije sa tri doze

Preporučuje se imunizacija sa ukupno četiri doze od po 0,5 mL. Primarna serija se sastoji od tri doze, od kojih se prva doza uobičajeno daje u drugom mesecu života, a ostale doze u intervalu od najmanje mesec dana između pojedinih doza.

Prva doza može se najranije primeniti sa navršениh 6 nedelja života. Četvrta, dodatna doza (buster) preporučuje se u uzrastu između 11 i 15 meseci života.

Primarna serija vakcinacije sa dve doze

Alternativno, kada se vakcina Prevenar 13 primenjuje kao deo rutinskog (obaveznog) programa imunizacije kod odojčadi, mogu se primeniti ukupno tri doze od po 0,5 mL. Prva doza se primenjuje sa navršena dva meseca, a druga doza 2 meseca kasnije. Treća, dodatna doza (buster) preporučuje se u periodu između 11 i 15 meseci života (videti odeljak 5.1).

Primena kod prevremeno rođene odojčadi (< 37 nedelja gestacije)

Preporučena serija imunizacije kod prevremeno rođene odojčadi sastoji se od ukupno četiri doze, svaka od po 0,5 mL. Primarna serija imunizacije odojčadi sastoji se od tri doze, pri čemu se prva doza daje u 2. mesecu života i nastavlja sa intervalom od najmanje mesec dana između doza. Prva doza može da se primeni već u uzrastu od šest nedelja. Četvrta, dodatna doza (buster) preporučuje se u uzrastu između 11 i 15 meseci života (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Primena kod prethodno nevakcinisane odojčadi i dece ≥ 7 meseci

Primena kod odojčadi uzrasta od 7 do 11 meseci

Primenjuju se dve doze od po 0,5 mL, a interval između doza treba da bude najmanje mesec dana. Primena treće doze preporučuje se u drugoj godini života.

Primena kod dece uzrasta od 12 do 23 meseca

Primenjuju se dve doze, svaka od po 0,5 mL, a interval između doza treba da bude najmanje dva meseca (videti odeljak 5.1).

Primena kod dece i adolescenata uzrasta od 2 do 17 godina

Primenjuje se samo jedna doza od 0,5 mL.

Raspored primene vakcine Prevenar 13 kod odojčadi i dece koja su prethodno primila 7-valentnu vakcinu Prevenar (*Streptococcus pneumoniae* serotipovi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F)

Prevenar 13 sadrži istih 7 serotipova koji ulaze u sastav 7-valentne vakcine Prevenar i koristi isti proteinski nosač CRM₁₉₇.

Odojčad i deca koja su započela sa imunizacijom primenom vakcine Prevenar, mogu nastaviti imunizaciju sa vakcinom Prevenar 13, nakon bilo koje doze.

Primena kod dece uzrasta 12-59 meseci koja su kompletno imunizovana 7-valentnom vakcinom Prevenar

Deca za koju se smatra da su kompletno imunizovana 7-valentnom vakcinom Prevenar, treba da prime jednu dozu (0,5 mL) vakcine Prevenar 13, da bi se izazvali imunski odgovori na 6 dodatnih serotipova. Ovu dozu vakcine Prevenar 13 treba primeniti najranije 8 nedelja nakon poslednje doze 7-valentne vakcine Prevenar (videti odeljak 5.1).

Deca i adolescenti uzrasta 5-17 godina

Deca uzrasta 5 do 17 godina mogu primiti jednu dozu vakcine Prevenar 13 ako su prethodno vakcinisana sa jednom ili više doza vakcine Prevenar. Ovu dozu vakcine Prevenar 13 treba primeniti najranije 8 nedelja nakon poslednje doze 7-valentne vakcine Prevenar (videti odeljak 5.1).

Odrasli \geq 18 godina i starije osobe

Primenjuje se jedna doza od 0,5 mL.

Nije utvrđena potreba za revakcinacijom dodatnom dozom vakcine Prevenar 13.

Nezavisno od prethodnog statusa vakcinacije pneumokoknim vakcinama, ukoliko se primena 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine smatra potrebnom, prvo treba dati vakcinu Prevenar 13 (videti odeljak 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Pojedinci sa povećanim rizikom od invazivne pneumokokne infekcije (kao što je anemija srpastih ćelija ili HIV infekcija), uključujući i one koji su prethodno dobili jednu ili više doza 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine, mogu primiti najmanje jednu dozu vakcine Prevenar 13 (videti odeljak 5.1).

Kod osoba sa presađenim hematopoetskim matičnim ćelijama, preporučeni raspored imunizacije sastoji se od ukupno četiri doze vakcine Prevenar 13, od po 0,5 mL. Primarna serija se sastoji od tri doze, od kojih se prva doza primenjuje 3-6 meseci nakon transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija, a naredne u intervalu od najmanje jednog meseca između doza. Četvrta, dodatna doza (buster), primenjuje se šest meseci nakon treće doze (videti odeljak 5.1).

Način primene

Vakcinu treba dati u vidu intramuskularne injekcije. Najbolja mesta primene su anterolateralna strana butine (mišić *vastus lateralis*) kod odojčadi ili deltoidni mišić nadlaktice kod dece i odraslih.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na toksoid difterije.

Kao i kod drugih vakcina, primenu vakcine Prevenar 13 treba odložiti kod pacijenata koji imaju akutna, teška febrilna stanja. Međutim, u slučaju postojanja manje infekcije, kao što je prehlada, ne bi trebalo odlagati primenu vakcine.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Vakcina Prevenar 13 ne sme da se primenjuje intravaskularno.

Kao i kod drugih vakcina koje se primenjuju u vidu injekcije, treba imati pri ruci odgovarajuće lekove i pažljivo nadzirati dete, zbog retkih anafilaktičkih reakcija koje se mogu javiti nakon primene vakcine.

Ova vakcina se ne sme primenjivati intramuskularno kod osoba sa trombocitopenijom ili sa bilo kojim poremećajem koagulacije, jer ova stanja predstavljaju kontraindikaciju za primenu intramuskularne injekcije, ali se može primeniti supkutano ukoliko je korist od primene ove vakcine kod takvog pacijenta veća od mogućih rizika (videti odeljak 5.1).

Vakcina Prevenar 13 pruža zaštitu samo od onih serotipova *Streptococcus pneumoniae* koji su uključeni u sastav ove vakcine i ne štiti od drugih mikroorganizama koji izazivaju invazivne bolesti, pneumoniju ili *otitis media*. Kao ni druge vakcine, tako ni vakcina Prevenar 13 neće zaštititi sve vakcinisane osobe od pneumokokne bolesti. Za najnovije epidemiološke informacije u Vašoj zemlji potrebno je obratiti se nadležnoj nacionalnoj instituciji.

Osobe sa narušenim imunskim odgovorom, bilo zbog imunosupresivne terapije, genetskih poremećaja, infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili zbog drugih uzroka, mogu imati slabiji odgovor antitela na aktivnu imunizaciju.

Dostupni su samo ograničeni podaci o bezbednosti i imunogenosti vakcine Prevenar 13 kod osoba sa anemijom srpastih ćelija, HIV infekcijom ili transplantacijom hematopoetskih matičnih ćelija (videti odeljak 5.1). Nisu dostupni podaci o bezbednosti i imunogenosti vakcine Prevenar 13 kod osoba koje pripadaju drugim specifičnim grupama sa poremećajima imuniteta (npr. maligniteti ili nefrotski sindrom), i vakcinaciju kod ovih grupa pacijenata treba razmotriti na individualnoj osnovi.

Ova vakcina sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma u jednoj dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

Odojčad i deca uzrasta od 6 nedelja do 5 godina

U kliničkim studijama vakcina Prevenar 13 izazvala je imunski odgovor na svih trinaest serotipova koji se nalaze u ovoj vakcini. Nakon primene buster doze, imunski odgovor na serotip 3 nije se povećao iznad nivoa koji je postignut primarnom serijom vakcinacije kod odojčadi; klinički značaj ovih nalaza o stvaranju imunske memorije za serotip 3 nije poznat (videti odeljak 5.1).

Kod vakcinisanih osoba sa imunskim odgovorom na serotipove 1, 3 i 5, zastupljenost funkcionalnih antitela bila je visoka (OPA-titar $\geq 1:8$). Međutim, vrednosti geometrijskih sredina OPA-titra na ove serotipove bile su niže u odnosu na ostale serotipove vakcine; klinički značaj ovih nalaza o protektivnoj efikasnosti vakcine Prevenar 13 nije poznat (videti odeljak 5.1).

Ograničeni podaci ukazuju da 7-valentna vakcina Prevenar (primarna serija od tri doze) izaziva prihvatljiv imunski odgovor kod odojčadi sa anemijom srpastih ćelija, uz bezbednosni profil koji je sličan kao kod vakcinisanih osoba koje nisu visoko-rizične (videti odeljak 5.1).

Kod dece mlađe od 2 godine, primenjuje se primarna serija vakcinacije vakcinom Prevenar 13 prema rasporedu koji odgovara uzrastu deteta (videti odeljak 4.2). Primena pneumokokne konjugovane vakcine ne može da zameni primenu 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine kod dece od 2 godine i starije sa zdravstvenim problemima (kao što su anemija srpastih ćelija, asplenija, HIV infekcija, hronične bolesti ili oslabljeni imunski sistem), zbog kojih su izložena većem riziku od invazivnih bolesti izazvanih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*. U određenim slučajevima, decu sa rizikom (uzrasta od 2 godine i stariju) koja su već primila vakcinu Prevenar 13, treba vakcinisati i 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom. Interval između primene 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine (Prevenar 13) i 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine, ne sme da bude kraći od 8 nedelja. Dostupni podaci ne pokazuju da li primena 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine, kod prethodno nevakcinisane dece ili dece koja su

primila vakcinu Prevenar 13 u primarnoj vakcinaciji, može da izazove slabiji odgovor na naredne doze vakcine Prevenar 13.

Pri sprovođenju primarne imunizacije kod prevremeno rođene odojčadi (koja su rođena pre ili u 28. nedelji gestacije), a naročito sa respiratornom nezrelošću u istoriji bolesti, potrebno je razmotriti mogućnost rizika od apneje i potrebu za praćenjem disanja tokom 48-72 h. Pošto je kod ove grupe odojčadi korist od vakcinacije visoka, vakcinaciju ne bi trebalo izostaviti, niti odložiti.

Za serotipove prisutne u ovoj vakcini, očekuje se da će zaštita od upale srednjeg uha (*otitis media*) biti slabija u odnosu na zaštitu od invazivne bolesti. Pošto upalu srednjeg uha izazvaju i mnogi drugi mikroorganizmi, osim pneumokoknih serotipova koji se nalaze u vakcini, očekivana zaštita od svih vrsta *otitis media* biće slaba (videti odeljak 5.1)

Kada se vakcina Prevenar 13 primenjuje istovremeno sa vakcinom Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), učestalost febrilnih reakcija slična je kao kod istovremene primene 7-valentne vakcine Prevenar i Infanrix hexa (videti odeljak 4.8). Uočena je povećana stopa prijavljivanja konvulzija (sa ili bez groznice) i hipotono-hiporesponsivnih epizoda (engl. *hypotonic hyporesponsive episode* - HHE), pri istovremenoj primeni vakcina Prevenar 13 i Infanrix hexa (videti odeljak 4.8).

Terapiju antipireticima treba započeti u skladu sa lokalnim preporukama za lečenje dece sa konvulzivnim poremećajima ili febrilnim konvulzijama u istoriji bolesti, kao i kod sve dece koja primaju Prevenar 13 istovremeno sa vakcinama protiv pertusisa (cele ćelije).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Odojčad i deca uzrasta od 6 nedelja do 5 godina

Vakcina Prevenar 13 može se primenjivati istovremeno sa bilo kojim drugim antigenima, bilo monokomponentnim ili kombinovanim vakcinama, kao što su vakcine protiv difterije, tetanusa i pertusisa (acelularna ili celoćelijska komponenta), *Haemophilus influenzae* tipa b, inaktivisanog poliomijelitisa i hepatitisa B (videti odeljak 4.4 za uputstvo u vezi sa primenom Infanrix hexa), kao i protiv meningokoka serogrupe C, malih boginja, zauški, rubeole, varicele i rotavirusa.

Vakcina Prevenar 13 se takođe može primenjivati istovremeno sa meningokoknom polisaharidnom vakcinom, serogrupe A, C, W i Y, konjugovanom sa tetanusnim toksinom kod dece uzrasta između 12. i 23. meseca koja su bila adekvatno primarno imunizovana vakcinom Prevenar 13 (prema lokalnim preporukama).

Podaci iz postmarketinške kliničke studije u kojoj je procenjivan uticaj profilaktičke primene antipiretika (ibuprofena i paracetamola) na imunski odgovor na vakcinu Prevenar 13, ukazuju da primena paracetamola istovremeno ili u toku istog dana kada je primenjena i vakcina Prevenar 13, može da umanjí imunski odgovor nakon primarne serije vakcinacije kod odojčadi. Odgovor na buster dozu primenjenu u 12. mesecu nije bio promenjen. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Deca i adolescenti uzrasta 6 do 17 godina

Trenutno nema dostupnih podataka u vezi sa istovremenom primenom vakcine Prevenar 13 i drugih vakcina u ovoj starosnoj grupi.

Odrasli od 18 do 49 godina

Nema dostupnih podataka o istovremenoj primeni ove vakcine sa drugim vakcinama u ovoj starosnoj grupi.

Odrasli od 50 godina i stariji

Vakcina Prevenar 13 može se istovremeno primeniti sa sezonskom trovalentnom inaktivisanom vakcinom protiv influence (TIV).

U dve studije koje su sprovedene kod odraslih osoba starosti 50-59 godina i starosti ≥ 65 godina, pokazano je da se Prevenar 13 može istovremeno primeniti sa trovalentnom inaktivisanom vakcinom protiv influence (TIV). Kada je TIV vakcina primenjivana samostalno i kada je primenjivana istovremeno sa vakcinom Prevenar 13, imunski odgovori na sva tri TIV antigena bili su uporedivi.

Imunski odgovori na vakcinu Prevenar 13 bili su manji pri istovremenoj primeni sa TIV vakcinom, u poređenju sa imunskim odgovorom koji se razvio kada je vakcina Prevenar 13 primenjena samostalno, međutim nije postojao dugotrajan uticaj na nivo cirkulišućih antitela.

U trećoj studiji, kod odraslih osoba starosti od 50 do 93 godine, pokazano je da vakcina Prevenar 13 može biti primenjena istovremeno sa sezonskom četvorovalentnom inaktivisanom vakcinom protiv influence (QIV). Imunski odgovori na sva četiri QIV soja nisu bili inferiorni kada je vakcina Prevenar 13 primenjena istovremeno sa QIV u odnosu na primenu samo QIV.

Imunski odgovori na vakcinu Prevenar 13 nisu bili inferiorni kada je Prevenar 13 primenjen istovremeno sa QIV u poređenju sa primenom samo vaccine Prevenar 13. Kao i kod istovremene primene sa trovalentnim vakcinama, imunski odgovori na neke pneumokokne serotipove bili su umanjeni kada su obe vaccine davane istovremeno.

Istovremena primena sa drugim vakcinama nije ispitivana.

Preporučuje se da se za različite injekcione vaccine uvek koriste različita mesta primene.

Istovremena primena vaccine Prevenar 13 sa 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom nije ispitivana. U kliničkim studijama u kojima je Prevenar 13 bio primenjivan godinu dana nakon primene 23-valentne pneumokokne polisaharidne vaccine, imunski odgovori na sve serotipove bili su slabiji, nego kada je Prevenar 13 primenjivan kod osoba koje prethodno nisu bile imunizovane 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni pneumokokne konjugovane 13-valentne vaccine kod trudnica. Zbog toga upotrebu vaccine Prevenar 13 treba izbegavati u toku trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se pneumokokna konjugovana 13-valentna vakcina izlučuje u majčino mleko.

Plodnost

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti kod laboratorijskih životinja ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na reprodukciju (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vakcina Prevenar 13 nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pojedini efekti navedeni u odeljku 4.8 „Neželjena dejstva“, mogu privremeno da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Analiza slučajeva prijavljenih tokom postmarketinškog praćenja ukazuje na potencijalno povećani rizik od pojave konvulzija sa ili bez groznice, kao i hipotono-hiporesponsivnih epizoda (HHE), pri istovremenoj primeni vakcina Prevenar 13 i Infanrix hexa, u poređenju sa primenom samo vakcine Prevenar 13.

Neželjene reakcije, prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili u postmarketinškom kliničkom iskustvu, prikazane su za sve starosne grupe na osnovu klasifikacije po sistemima organa, i sa opadajućim redosledom po učestalosti i ozbiljnosti. Učestalost neželjenih reakcija definisana je na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($\leq 1/10000$) i nepoznate (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Odojčad i deca uzrasta 6 nedelja do 5 godina

Bezbednost ove vakcine procenjavana je u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u kojima je primenjeno 14267 doza kod 4429 zdrave odojčadi uzrasta od 6 nedelja pri primarnoj vakcinaciji i uzrasta od 11-16 meseci života pri dodatnoj vakcinaciji (buster doza). U svim ispitivanjima kod odojčadi, vakcina Prevenar 13 primenjivana je istovremeno sa drugim vakcinama koje se rutinski primenjuju u pedijatriji (videti odeljak 4.5).

Procenjavana je bezbednost ove vakcine i kod 354 prethodno nevakcinisane dece (uzrasta od 7 meseci do 5 godina).

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije kod dece uzrasta od 6 nedelja do 5 godina bile su reakcije na mestu primene vakcine, groznica, razdražljivost, smanjen apetit i prekomerno i/ili smanjeno spavanje.

U kliničkim ispitivanjima kod odojčadi koja su vakcinisana u uzrastu od 2, 3 i 4 meseca, groznica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) je zabeležena značajno češće kod odojčadi koja su istovremeno vakcinisana 7-valentnom vakcinom Prevenar i vakcinom Infanrix hexa (od 28,3% do 42,3%), nego kod odojčadi koja su vakcinisana samo vakcinom Infanrix hexa (od 15,6% do 23,1%). Posle buster doze u uzrastu od 12 do 15 meseci, groznica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) je prijavljena kod 50,0% odojčadi kojoj su istovremeno date vakcine Prevenar (7-valentna) i Infanrix hexa, kao i kod 33,6% odojčadi kojoj je data samo vakcina Infanrix hexa. Ove neželjene reakcije uglavnom su bile umerene ($\leq 39^{\circ}\text{C}$) i prolazne.

Veći broj reakcija na mestu primene vakcine prijavljen je kod dece starije od 12 meseci, nego kod odojčadi u toku primarne serije vakcinacije sa vakcinom Prevenar 13.

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima

U kliničkim ispitivanjima pokazano je da vakcina Prevenar 13 i 7-valentna vakcina Prevenar imaju slične bezbednosne profile. Učestalost neželjenih reakcija u kliničkim ispitivanjima zasniva se na reakcijama za koje je procenjeno da su povezane sa vakcinom Prevenar 13:

Poremećaji imunskog sistema

Retki: Reakcije preosetljivosti, uključujući edem lica, dispneju, bronhospazam

Poremećaji nervnog sistema

Povremeni: Konvulzije (uključujući febrilne konvulzije)

Retki: Hipotono-hiporesponsivne epizode (HHE)

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma česti: Smanjen apetit

Česti: Povraćanje, dijareja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česti: Osip
Povremeni: Urtikarija ili osip sličan urtikariji

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma česti: Pireksija, razdražljivost, eritem bilo koje vrste na mestu primene, induracija/otok ili bol/osetljivost, pospanost, loš kvalitet sna
Eritem na mestu primene vakcine ili induracija/otok 2,5 – 7,0 cm (nakon primene buster doze i kod starije dece uzrasta između 2 i 5 godina)
Česti: Pireksija (> 39 °C), ograničena pokretljivost ekstremiteta u koji je data vakcina usled bola, eritem na mestu primene vakcine ili induracija/otok od 2,5 – 7,0 cm (nakon serije vakcinacije kod odojčadi)
Povremeni: Eritem na mestu primene vakcine ili induracija/otok > 7,0 cm; plač

Neželjene reakcije prijavljene u postmarketinškom iskustvu

Sledeće neželjene reakcije nisu bile primećene u kliničkim ispitivanjima vakcine Prevenar 13 kod odojčadi i dece, ali se smatraju neželjenim reakcijama na vakcinu Prevenar 13 zato što su prijavljene u postmarketinškom periodu. Budući da su ove neželjene reakcije bile spontano prijavljivane, njihova učestalost nije mogla da se utvrdi i stoga se smatra nepoznatom.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Limfadenopatija (lokalizovana na predeo oko mesta primene vakcine)

Poremećaji imunskog sistema

Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, uključujući šok, angioedem

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Multiformni eritem

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Urtikarija na mestu primene vakcine, dermatitis na mestu primene vakcine i pruritus na mestu primene vakcine; crvenilo praćeno osećajem toplote

Dodatne informacije za posebne populacije

Apneja kod prevremeno rođene odojčadi, rođene pre ili u 28. nedelji gestacije (videti odeljak 4.4).

Deca i adolescenti uzrasta 6 do 17 godina

Bezbednost vakcine procenjivana je kod 592 dece (294 uzrasta 5-10 godina koja su prethodno primila barem jednu dozu vakcine Prevenar i 298 uzrasta 10-17 godina koja nisu primila pneumokoknu vakcinu).

Najčešće neželjene reakcije kod dece i adolescenata uzrasta 6-17 godina bile su:

Poremećaji nervnog sistema:

Česti: Glavobolje

Gastrointestinalni poremećaji:

Veoma česti: Smanjen apetit
Česti: Povraćanje, dijareja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Česti: Osip, urtikarija ili osip sličan urtikariji

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Veoma česti: Razdražljivost, eritem na mestu primene vakcine, induracija/otok ili bol/osetljivost, pospanost, loš kvalitet spavanja
Osetljivost na mestu primene vakcine (uključujući ograničenu pokretljivost ruke)
Česti: Pireksija

Ostala neželjena dejstva, koja su prethodno primećena kod odojčadi i dece uzrasta od 6 nedelja do 5 godina, mogu se pojaviti i kod ove starosne grupe, ali nisu primećena u ovom ispitivanju najverovatnije zbog male veličine uzorka.

Dodatne informacije za posebne populacije

Kod dece i adolescenata sa anemijom srpastih ćelija, HIV infekcijom ili transplantiranim hematopoetskim matičnim ćelijama, učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija bila je slična, osim što su se glavobolja, povraćanje, dijareja, pireksija, umor, artralgijska i mijalgija javljali veoma često.

Odrasli ≥ 18 godina i stariji

Bezbednost vakcine ispitivana je u 7 kliničkih studija u kojima je učestvovalo 91593 odraslih osoba uzrasta 18-101 godine. Prevenar 13 primenjen je kod 48806 odraslih osoba: 2616 (5,4%) starosti 50-64 godine i 45291 (92,8%) uzrasta ≥ 65 godina. Jedna od sedam studija obuhvatala je grupu odraslih osoba (n=899) starosti 18-49 godina koje su primile Prevenar 13 i nisu bile prethodno vakcinisane 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom. Od ukupnog broja odraslih ispitanika koji su primili Prevenar 13, njih 1916 bilo je prethodno vakcinisano 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom i to najmanje 3 godine pre početka vakcinacije u studiji, a njih 46890 nije prethodno primilo 23-valentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu.

Trend smanjivanja učestalosti neželjenih reakcija povezuje se sa starijim dobom; kod starijih osoba uzrasta > 65 godina (bez obzira na prethodni status vakcinacije protiv pneumokoka) prijavljeno je manje neželjenih reakcija nego kod mlađih odraslih osoba, ali su se neželjene reakcije najčešće javljale kod najmlađih odraslih osoba, uzrasta 18-29 godina.

Uopšteno, kategorije učestalosti neželjenih reakcija bile su slične u svim starosnim grupama, izuzimajući povraćanje koje je bilo veoma često (≥ 1/10) kod odraslih osoba uzrasta 18-49 godina, a često (≥ 1/100 do < 1/10) u svim drugim starosnim grupama; pireksija koja je bila veoma česta kod odraslih osoba uzrasta 18-29 godina, a česta u svim drugim starosnim grupama; i jaki bolovi/osetljivost na mestu vakcinacije uz ograničenu pokretljivost ruke, koji su bili veoma česti kod odraslih osoba uzrasta 18-39 godina, a česti u svim drugim starosnim grupama.

Neželjene reakcije u kliničkim ispitivanjima

Podaci o lokalnim reakcijama i sistemskim događajima prikupljeni su svakodnevno, nakon svake vakcinacije tokom perioda od 14 dana u okviru 6 kliničkih studija, kao i tokom perioda od 7 dana u poslednjem (sedmom) ispitivanju. Učestalost je navedena na osnovu neželjenih reakcija procenjenih u kliničkim ispitivanjima vakcine Prevenar 13, koja su sprovedena kod odraslih osoba:

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma česti: Smanjen apetit

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česti: Glavobolje

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma česti: Dijareja; povraćanje (kod odraslih starosti 18-49 godina)

Česti: Povraćanje (kod odraslih starosti ≥ 50 godina)

Povremeni: Mučnina

Poremećaji imunskog sistema

Povremeni: Reakcije preosetljivosti, uključujući edem lica, dispneju, bronhospazam

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma česti: Osip

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma česti: Jeza/drhtavica, umor, eritem na mestu primene vakcine, induracija/otok na mestu primene vakcine, bol/osetljivost na mestu primene vakcine (jaki bolovi/osetljivost na mestu uboda bili su veoma česti kod odraslih osoba starosti 18-39 godina), ograničena pokretljivost ruke (teška ograničena pokretljivost ruke bila je veoma česta kod odraslih osoba starosti 18-39 godina)

Česti: Pireksija (veoma česta kod odraslih osoba starosti 18-29 godina)

Povremeni: Limfadenopatija (lokalizovana na mestu primene vakcine)

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Veoma česti: Artralgija, mijalgija

Nisu zapažene značajne razlike u učestalosti neželjenih reakcija kada je vakcina Prevenar 13 primenjena kod odraslih osoba koje su prethodno bile vakcinisane pneumokoknom polisaharidnom vakcinom.

Dodatne informacije kod posebnih populacija

Kod odraslih ispitanika sa HIV infekcijom, zabeležena je slična učestalost neželjenih reakcija, izuzimajući pireksiju i povraćanje koji su bili veoma česti, kao i mučninu koja je bila česta.

Kod odraslih ispitanika sa transplantiranim hematopoetskim matičnim ćelijama, zabeležena je slična učestalost neželjenih reakcija, osim pireksije i povraćanja koji su se javljali veoma često.

Veća učestalost pojedinih sistemskih neželjenih reakcija uočena je pri istovremenoj primeni vakcine Prevenar 13 sa trovalentnom inaktivisanom vakcinom influence (TIV), nego kod primene samo vakcine TIV (glavobolja, jeza/drhtavica, osip, smanjen apetit, artralgija i mijalgija) ili kod primene samo vakcine Prevenar 13 (glavobolja, umor, jeza/drhtavica, smanjen apetit i artralgija).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje vakcinom Prevenar 13 nije verovatno, zato što se ova vakcina nalazi u napunjenom injekcionom špricu. Međutim, kod odojčadi i dece zabeleženi su slučajevi predoziranja vakcinom Prevenar 13, koji su definisani kao slučajevi primene narednih doza u kraćim vremenskim intervalima od propisanih.

Uopšteno, neželjene reakcije prijavljene u slučajevima predoziranja bile su iste kao kod primene vakcine Prevenar 13 u okviru preporučenog pedijatrijskog rasporeda vakcinacije (šeme doziranja).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: bakterijske vakcine, vakcine protiv pneumokoka

ATC šifra: J07AL02

Prevenar 13 sadrži 7 pneumokoknih kapsularnih polisaharida koji se nalaze i u 7-valentnoj vakcini Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) i dodatnih 6 polisaharida (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) pri čemu su svi konjugovani na proteinski nosač CRM₁₉₇.

Rasprostranjenost bolesti

Odojčad i deca uzrasta od 6 nedelja do 5 godina

Na osnovu praćenja serotipova u Evropi sprovedenog pre uvođenja vakcine Prevenar, procenjuje se da Prevenar 13 pokriva 73 – 100% (u zavisnosti od zemlje) serotipova koji izazivaju invazivnu pneumokoknu bolest kod dece mlađe od 5 godina. U ovoj starosnoj grupi, serotipovi 1, 3, 5, 6A, 7F i 19A izazivaju 15,6-59,7% invazivnih bolesti (u zavisnosti od zemlje, ispitivanog vremenskog perioda i primene Prevenar vakcine).

Akutna upala srednjeg uha je česta bolest kod dece i ima različitu etiologiju. Kod 60–70% kliničkih epizoda akutne upale srednjeg uha izazivači su bakterije, a bakterija *S.pneumoniae* je jedna od najčešćih uzročnika bakterijskog *otitis media* širom sveta.

Procenjuje se da vakcina Prevenar 13 pokriva preko 90% serotipova koji izazivaju invazivnu pneumokoknu bolest rezistentnu na antibiotike.

Deca i adolescenti uzrasta od 6 do 17 godina

Kod dece i adolescenata uzrasta 6-17 godina incidencija pneumokokne bolesti je niska. Međutim, postoji povećani rizik od morbiditeta i mortaliteta kod dece i adolescenata sa prisutnim komorbiditetima.

Odrasli ≥18 godina i stariji

Pneumonija je najčešće prisutni klinički oblik pneumokokne bolesti kod odraslih.

Incidencija vanbolničke pneumonije (engl. *community-acquired pneumonia* - CAP) i invazivne pneumokokne bolesti (engl. *invasive pneumococcal disease* - IPD) koja je zabeležena u Evropi, razlikuje se od zemlje do zemlje i povećava se posle 50. godine života, a najveća je kod starijih osoba (≥ 65 godina). U razvijenim zemljama, *najčešći uzročnik vanbolničke pneumonije* kod odraslih osoba je *S. pneumoniae*, za koga je procenjeno da je odgovoran za približno 30% svih slučajeva vanbolničke pneumonije koja zahteva hospitalizaciju.

Najčešće manifestacije invazivne pneumokokne bolesti kod odraslih osoba su bakterijemijaska pneumonija (koja čini oko 80% svih IPD kod odraslih), bakterijemija bez primarnog žarišta i meningitis. Na osnovu podataka iz praćenja vakcine Prevenar posle njenog uvođenja u imunizacionu praksu, ali pre uvođenja vakcine Prevenar 13 u program vakcinacije dece, serotipovi pneumokoka u vakcini Prevenar 13 mogu biti odgovorni za najmanje 50–76% (u zavisnosti od zemlje) slučajeva IPD kod odraslih.

Rizik od vanbolničke pneumonije (CAP) i invazivne pneumokokne bolesti (IPD) kod odraslih osoba, povećan je u prisustvu hroničnih bolesti, posebno kod osoba sa anatomskom ili funkcionalnom asplenijom, dijabetesom melitusom, astmom, hroničnim kardiovaskularnim, pulmonalnim, renalnim ili hepatičkim oboljenjima, a najveći je kod osoba sa imunosupresijom, kao što su osobe sa malignim hematološkim oboljenjima ili HIV infekcijom.

Klinička ispitivanja imunogenosti vakcine Prevenar 13 kod odojčadi, dece i adolescenata

Protektivna efikasnost vakcine Prevenar 13 protiv IPD nije ispitivana. Prema preporuci Svetske zdravstvene organizacije (SZO), procena moguće efikasnosti protiv IPD kod odojčadi i mlađe dece zasniva se na poređenju imunskih odgovora na 7 zajedničkih serotipova koji se nalaze u obe vakcine (Prevenar 13 i Prevenar), za koje je protektivna efikasnost dokazana (za efikasnost vakcine Prevenar (7-valentna) kod odojčadi i dece, videti ispod). Mereni su takođe i imunski odgovori na dodatnih 6 serotipova koji se nalaze u vakcini Prevenar 13.

Imunski odgovori nakon primarne serije vakcinacije odojčadi sa tri doze

Kliničke studije sprovedene u mnogim evropskim zemljama i SAD-u koristile su različite rasporede vakcinacije, uključujući i dve randomizovane studije neinferiornosti (u Nemačkoj gde se primarna serija vakcinacije primenjivala u 2., 3. i 4. mesecu [006], i u SAD-u gde se primarna serija vakcinacije primenjivala u 2., 4. i 6. mesecu [004]). U ove dve studije upoređivani su imunski odgovori na pneumokok pomoću više kriterijuma neinferiornosti, uključujući: procenat ispitanika sa serumskom koncentracijom antipolisaharidnog IgG specifičnog za serotip koja je $\geq 0,35$ mikrograma/mL, izmerenom mesec dana posle primarne serije vakcinacije; poređenje geometrijskih sredina koncentracija IgG izmerenih pomoću ELISA testa (ELISA GMC) pri primeni Prevenar 13 i Prevenar vakcine; kao i poređenje titra funkcionalnih antitela (OPA) između grupe ispitanika koji su primali Prevenar 13 i grupe ispitanika koji su primali Prevenar. Za 6 dodatnih serotipova, navedene vrednosti upoređivane su sa najslabijim odgovorom za neki od 7 zajedničkih serotipova kod osoba koje su primale vakcinu Prevenar.

Poređenja neinferiornosti (sličnosti) imunskih odgovora u studiji 006 vršena su na osnovu procenta odojčadi kod kojih je postignuta serumska koncentracija antipolisaharidnog IgG od $\geq 0,35$ mikrograma/mL i prikazana su u Tabeli 1. Rezultati studije 004 bili su slični. Neinferiornost vakcine Prevenar 13 (donja granica pri 95% CI za razliku između upoređivanih grupa u procentu ispitanika koji su postigli odgovor od 0,35 mikrograma/mL, iznosila je $> -10\%$) pokazana je za svih 7 zajedničkih serotipova, osim za serotip 6B u studiji 006, i serotipove 6B i 9V u studiji 004, za koje je zamalo postignuta. Ovih 7 zajedničkih serotipova ispunili su unapred definisane kriterijume neinferiornosti za geometrijsku sredinu koncentracija IgG (ELISA GMC). Vakcina Prevenar 13 izazvala je uporedive koncentracije antitela na 7 zajedničkih serotipova, mada malo niže nego vakcina Prevenar. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

U studiji 006 pokazana je neinferiornost (sličnost) za svih 6 dodatnih serotipova (na osnovu procenta odojčadi kod kojih je postignuta koncentracija antitela od $\geq 0,35$ mikrograma/mL i poređenja geometrijskih sredina koncentracija IgG - ELISA GMC), dok je u studiji 004 postignuta za 5 od 6 serotipova, sa izuzetkom serotipa 3. Za serotip 3, procenat ispitanika (koji su primili Prevenar 13) kod kojih je postignuta koncentracija IgG od $\geq 0,35$ mikrograma/mL, iznosio je 98,2% (u studiji 006) i 63,5% (u studiji 004).

Tabela 1: Poređenje udela (%) ispitanika koji su postigli koncentraciju IgG antitela na polisaharide pneumokoka $\geq 0,35$ mikrograma/mL, posle treće doze vakcine za odojčad – studija 006			
Serotipovi	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valentni Prevenar % (N=277-279)	Razlika (95 % CI)
Serotipovi u 7-valentnoj vakcini Prevenar			
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)
Dodatni serotipovi u vakcini 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)
* Serotip sa najnižim % ispitanika kod kojih je postignut odgovor bio je serotip 6B u studiji 006 (87,1%).			

Vakcina Prevenar 13 izazvala je stvaranje funkcionalnih antitela (OPA) na svih 13 serotipova vakcine u studijama 004 i 006. Za 7 zajedničkih serotipova nije bilo razlike između upoređivanih grupa u pogledu procenta ispitanika koji su imali OPA-titar $\geq 1:8$. Kod svih 7 zajedničkih serotipova, više od 96% ispitanika u studiji 006 i više od 90% ispitanika u studiji 004, koji su primili Prevenar 13, postiglo je OPA-titar $\geq 1:8$ mesec dana nakon primarne serije vakcinacije.

Vakcina Prevenar 13 izazvala je OPA-titar $\geq 1:8$ na svih 6 dodatnih serotipova kod 91,4-100% vakcinisanih osoba, mesec dana nakon primarne serije vakcinacije u obe studije (004 i 006). Geometrijska sredina vrednosti titra funkcionalnih antitela (OPA) za serotipove 1, 3 i 5, bila je niža od titra antitela na svaki od preostalih dodatnih serotipova; nije poznat klinički značaj ovog nalaza u pogledu protektivne efikasnosti vakcine.

Imunski odgovori nakon primarne serije vakcinacije odojčadi sa dve doze

Imunogenost vakcine nakon primene dve doze kod odojčadi potvrđena je u četiri studije. Procenat odojčadi kod kojih je koncentracija IgG antitela na kapsularni polisaharid pneumokoka postigla vrednost $\geq 0,35$ mikrograma/mL mesec dana nakon druge doze, kretao se u rasponu od 79,6% do 98,5% za 11 od 13 serotipova vakcine. Manji procenti odojčadi postigli su ovu graničnu koncentraciju antitela na serotipove 6B (27,9% do 57,3%) i 23F (55,8% do 68,1%) u svim studijama u kojima je korišćen raspored vakcinacije u 2. i 4. mesecu, u poređenju sa 58,4% za serotip 6B i 68,6% za serotip 23F u studiji u kojoj je korišćen raspored vakcinacije u 3. i 5. mesecu. Nakon primene buster doze, svi serotipovi vakcine, uključujući 6B i 23F, izazvali su imunске odgovore u skladu sa odgovarajućom primarnom serijom vakcinacije sa dve doze. U studiji sprovedenoj u Velikoj Britaniji, odgovori funkcionalnih antitela (OPA-titri) u grupama koje su primale Prevenar i Prevenar 13, bili su uporedivi za sve serotipove, uključujući 6B i 23F, nakon primarne serije vakcinacije u 2. i 4. mesecu života i nakon buster doze u 12. mesecu života. Među onima koji su primili Prevenar 13, procenat ispitanika sa OPA-titrom $\geq 1:8$ iznosio je najmanje 87% nakon primarne serije za odojčad, i najmanje 93% nakon buster doze. Geometrijska sredina vrednosti OPA-titra za serotipove 1, 3 i 5 bila je niža od vrednosti titra za svaki pojedini dodatni serotip; nije poznat klinički značaj ovog nalaza za protektivnu efikasnost vakcine.

Odgovor na buster dozu nakon primarne serije vakcinacije odojčadi sa dve ili tri doze

Posle primene buster doze, koncentracije antitela na svih 13 serotipova povećale su se u odnosu na koncentracije antitela pre primene buster doze. Koncentracije antitela na 12 serotipova nakon buster doze bile su veće u odnosu na one koje su postignute nakon primarne serije vakcinacije kod odojčadi. Ovi nalazi su u skladu sa odgovarajućom primarnom vakcinacijom (i indukcijom imunske memorije). Imunski odgovor na serotip 3 nakon buster doze nije bio iznad nivoa zapaženog nakon primarne serije vakcinacije kod odojčadi; nije poznat klinički značaj ovog nalaza u pogledu indukcije imunske memorije za serotip 3.

Odgovori antitela na buster dozu nakon primarne serije vakcinacije sa dve ili tri doze kod odojčadi, bili su uporedivi za svih 13 serotipova prisutnih u vakcini.

Kod dece uzrasta od 7 meseci do 5 godina, primena buster doze prema rasporedu imunizacije koji odgovara uzrastu deteta (kao što je opisano u odeljku 4.2) izaziva stvaranje IgG antitela na kapsularni polisaharid IgG svakog od 13 serotipova, čije su koncentracije skoro uporedive sa koncentracijama IgG antitela nakon primarne serije vakcinacije odojčadi sa tri doze.

Trajnost prisustva antitela i imunska memorija procenjeni su u ispitivanju kod zdrave dece koja su primila jednu dozu vakcine Prevenar 13, i to najmanje 2 godine, nakon što su prethodno bila imunizovana bilo sa 4 doze vakcine Prevenar, ili sa 3 doze vakcine Prevenar u uzrastu odojčeta i jednom dozom vakcine Prevenar 13 u uzrastu od 12 meseci, ili sa 4 doze vakcine Prevenar 13.

Jednokratna doza vakcine Prevenar 13 kod dece uzrasta od oko 3,4 godine (bez obzira da li su prethodno vakcinisana vakcinom Prevenar ili Prevenar 13) izazvala je snažan odgovor antitela, kako na 7 zajedničkih serotipova, tako i na 6 dodatnih serotipova koji se nalaze u vakcini Prevenar 13.

Od uvođenja 7-valentne vakcine Prevenar (2000. godine), podaci iz praćenja pneumokokne bolesti nisu pokazali da imunitet izazvan primenom vakcine Prevenar u uzrastu odojčeta slabi tokom vremena.

Prevremeno rođena odojčad

Bezbednost i imunogenost vakcine Prevenar 13, primenjene u 2., 3., 4. i 12. mesecu, procenjena je kod oko 100 prevremeno rođene odojčadi prosečne procenjene gestacione dobi (engl. *estimated gestational age* – EGA) od 31 nedelje (u rasponu od 26 do 36 nedelja), u poređenju sa oko 100 odojčadi rođene u terminu (prosečne EGA od 39 nedelja, u rasponu od 37 do 42 nedelje).

Imunski odgovori kod nedonoščadi i odojčadi rođene u terminu upoređivani su na osnovu udela ispitanika koji su postigli koncentraciju IgG-veznog antitela pneumokoknog polisaharida $\geq 0,35$ mikrograma/mL, mesec dana nakon primarne serije vakcinacije odojčadi, pri čemu se pristup za poređenje imunogenosti vakcine Prevenar 13 i vakcine Prevenar zasnivao na smernicama SZO.

Više od 85% odojčadi postiglo je koncentraciju IgG-veznog antitela pneumokoknog polisaharida IgG $\geq 0,35$ mikrograma/mL mesec dana nakon primarne serije vakcinacije odojčadi, osim za serotipove 5 (71,7%), 6A (82,7%) i 6B (72,7%) u grupi prevremeno rođenih. Za ova 3 serotipa, udeo prevremeno rođene odojčadi koji su reagovali na imunizaciju, bio je znatno niži nego kod odojčadi rođene u terminu. Približno mesec dana nakon primene doze za malu decu, udeo ispitanika (u obe grupe) koji su dostigli ovu istu graničnu vrednost koncentracije antitela iznosio je $> 97\%$, osim za serotip 3 (71% u grupi prevremeno rođenih i 79% u grupi rođenih u terminu). Nije poznato da li se kod prevremeno rođene odojčadi indukuje imunska memorija na sve serotipove. Uopšteno, geometrijske sredine koncentracija IgG antitela specifičnih za serotip, bile su niže kod prevremeno rođene odojčadi nego kod odojčadi rođene u terminu.

Geometrijske sredine titra antitela OPA nakon primarne serije vakcinacije odojčadi za sve serotipove, bile su slične kod obe upoređivane grupe (prevremeno rođena odojčad i odojčad rođena u terminu), osim za serotip 5 koji je bio niži kod prevremeno rođene odojčadi. Geometrijske sredine titra antitela OPA, nakon primene doze za malu decu u odnosu na seriju vakcinacije odojčadi, bile su slične ili niže za 4 serotipa (4, 14, 18C i 19F) i statistički znatno više za 6 od 13 serotipova (1, 3, 5, 7F, 9V i 19A) kod prevremeno rođene odojčadi, u poređenju sa 10 od 13 serotipova (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A i 23F) kod odojčadi rođene u terminu.

Deca (uzrasta 12-59 meseci) kompletno imunizovana (7-valentnom) vakcinom Prevenar

Nakon primene jedne doze vakcine Prevenar 13 kod dece uzrasta 12-59 meseci, za koju se smatra da su prethodno kompletno imunizovana 7-valentnom vakcinom Prevenar (primarnom serijom sa dve ili tri doze i buster dozom), najmanje 90% dece postiglo je nivoe IgG u serumu od $\geq 0,35$ mikrograma/mL i OPA-titar $\geq 1:8$. Međutim, geometrijska sredina koncentracije IgG antitela i OPA-titra na 3 od 6 dodatnih serotipova (1, 5 i 6A), bila je niža u poređenju sa decom koja su primila najmanje jednu dozu vakcine Prevenar 13. Klinički značaj uočenih nižih vrednosti trenutno nije poznat.

Prethodno nevakcinisana deca (uzrasta 12-23 meseca)

Ispitivanja 7-valentne vakcine Prevenar kod prethodno nevakcinisane dece uzrasta 12-23 meseca pokazala su da je potrebno primeniti 2 doze vakcine da se postignu serumske koncentracije IgG antitela na 6B i 23F, koje su slične onima koje se postižu serijom od 3 doze vakcine kod odojčadi.

Deca i adolescenti uzrasta 5 do 17 godina

U otvorenom ispitivanju sprovedenom kod 592 ispitanika (zdrave dece i adolescenata), uključujući i one sa astmom (17,4%) koji mogu imati predispoziciju za pneumokoknu infekciju, vakcina Prevenar 13 izazvala je imunske odgovore na svih 13 serotipova. Jedna doza vakcine Prevenar 13 data je deci uzrasta 5-10 godina koja su prethodno vakcinisana najmanje jednom dozom vakcine Prevenar, i deci i adolescentima uzrasta 10-17 godina koji nikad ranije nisu primili pneumokoknu vakcinu.

Kod obe starosne grupe (5-10 godina i 10-17 godina), imunski odgovor na vakcinu Prevenar 13 bio je sličan (neinferioran) u odnosu na imunski odgovor na vakcinu Prevenar za 7 zajedničkih serotipova, kao i imunski odgovor na vakcinu Prevenar 13 za 6 dodatnih serotipova, u odnosu na imunski odgovor nakon četvrte doze kod odojčadi i dece koja su vakcinisana u uzrastu od 2, 4, 6 i 12-15 meseci, na osnovu izmerenih serumskih koncentracija IgG.

U grupi dece i adolescenata uzrasta 10-17 godina, geometrijske srednje vrednosti OPA-titra mesec dana nakon vakcinacije bile su slične (neinferiorne) u odnosu na ove vrednosti u grupi dece uzrasta 5-10 godina, i to za 12 od 13 serotipova (osim za serotip 3).

Imunski odgovori nakon supkutane primene

Supkutana primena vakcine Prevenar 13 procenjivana je u nekomparativnom ispitivanju kod 185 zdravih ispitanika (odojčadi i dece japanskog porekla), koja su primala 4 doze vakcine u uzrastu od 2, 4, 6 i 12-15 meseci života. Ova studija pokazala je da su bezbednost i imunogenost supkutano primenjene vakcine, generalno bili uporedivi sa podacima iz studija za intramuskularno primenjenu vakcinu.

Efikasnost vakcine Prevenar 13

Invazivna pneumokokna bolest

Javno zdravstvo Engleske (engl. *Public Health England*) objavilo je podatke koji su pokazali da je četiri godine posle uvođenja primarne serije vakcinacije odojčadi sa dve doze i buster doze u drugoj godini života vakcinom Prevenar, gde je vakcinacijom obuhvaćeno 94% dece u Engleskoj i Velsu, zabeleženo smanjenje bolesti za 98% (95% CI 95; 99) koju uzrokuje 7 serotipova prisutnih u vakcini. Četiri godine posle prelaska na Prevenar 13, usledilo je dodatno smanjenje incidencije invazivne pneumokokne bolesti koju uzrokuje 7 serotipova vakcine Prevenar, i to za 76% kod dece < 2 godine i za najviše 91% kod dece uzrasta 5-14 godina. Smanjenje incidencije bolesti usled specifičnih serotipova, i to za svaki od 5 dodatnih serotipova u vakcini Prevenar 13 (pri čemu nisu zabeleženi slučajevi IPD uzrokovani serotipom 5), prikazano je prema starosnim grupama u Tabeli 2., i kretalo se u rasponu od 68% (za serotip 3) do 100% (za serotip 6A) kod dece < 5 godina. Značajno smanjenje incidencije IPD takođe je primećeno u grupama osoba starijeg uzrasta, koje nisu vakcinisane vakcinom Prevenar 13 (indirektan efekat).

Tabela 2: Broj slučajeva IPD usled specifičnih serotipova i smanjenje incidencije IPD tokom perioda 2013-2014 u poređenju sa periodom 2008-2010 prema starosnim grupama, u Engleskoj i Velsu

	< 5 godina			5-64 godina			≥ 65 godina		
	2008-2010 [§]	2013-2014 [§]	% smanjenja incidencije (95% CI*)	2008-2010 [§]	2013-2014 [§]	% smanjenja incidencije (95% CI*)	2008-2010 [§]	2013-2014 [§]	% smanjenja incidencije (95% CI*)

Dodatni serotipovi u vakcini Prevenar 13									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100% (100%; 62%)**	53 (44)	5 (5)	90% (97%; 56%)**	94 (82)	5 (5)	95% (99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**
<p>§ korigovano za udeo serotipskih uzoraka, udeo nedostajućih podataka o uzrastu, denominatoru u poređenju sa 2009/10 i za trend ukupne IPD do 2009/10 (posle koje nije bilo primene trenda korekcije)</p> <p>* 95% CI uvećan za <i>Poisson</i>-ov interval zasnovan na prekomernoj disperziji od 2,1, viđenoj pri modelovanju na osnovu podataka o svim slučajevima IPD u toku perioda 2000-2006, pre primene vakcine Prevenar.</p> <p>** $p < 0,005$ koji pokriva 6A gde je $p = 0,002$</p>									

Otitis media

U objavljenoj studiji sprovedenoj u Izraelu, u kojoj je primenjivana primarna serija vakcinacije sa 2 doze i buster doza u drugoj godini života, uticaj vakcine Prevenar 13 na upalu srednjeg uha dokumentovan je u okviru aktivnog populacionog praćenja, i to na osnovu kulture sekreta iz srednjeg uha (dobijenog timpanocentezom) kod izraelske dece mlađe od 2 godine koja su imala *otitis media*.

Nakon uvođenja vakcine Prevenar, i potom vakcine Prevenar 13, incidencija je opala sa 2,1 slučaja na 0,1 slučaj od 1000 dece (za 95%) za serotipove iz vakcine Prevenar, i za dodatni serotip 6A, a takođe je incidencija opala sa 0,9 slučaja na 0,1 slučaj od 1000 dece (za 89%) za dodatne serotipove 1, 3, 5, 7F i 19A iz vakcine Prevenar 13. Ukupna godišnja incidencija pneumokoknog otitis media opala je sa 9,6 slučaja na 2,1 slučaj od 1000 dece (za 78%), u periodu od jula 2004. (pre uvođenja vakcine Prevenar) do juna 2013. (posle uvođenja vakcine Prevenar 13).

Pneumonija

U multicentričnoj opservacionoj studiji u Francuskoj, koja je poredila periode pre i posle prelaska sa vakcine Prevenar na vakcinu Prevenar 13, u hitnim službama zabeleženo je smanjenje učestalosti svih tipova vanbolničke pneumonije (CAP) za 16% (sa 2060 na 1725 slučajeva), kod dece uzrasta od 1 meseca do 15 godina. Broj slučajeva vanbolničke pneumonije sa pleuralnom efuzijom smanjen je za 53% (sa 167 na 79 slučajeva, $p < 0,001$), a broj slučajeva mikrobiološki potvrđene pneumokokne vanbolničke pneumonije za 63% (sa 64 na 24 slučaja). U drugoj godini posle uvođenja vakcine Prevenar 13, ukupan broj slučajeva vanbolničke pneumonije (CAP) smanjen je sa 27 na 7 slučajeva sa izolovanom kulturom mikroorganizama (za 74%), usled 6 dodatnih serotipova u vakcini Prevenar 13.

Smanjenje učestalosti pneumonije (svih uzroka) bilo je posebno izraženo u grupi vakcinisanih u mlađem uzrastu, gde je pneumonija smanjena za 31,8% (sa 757 na 516 slučajeva) u grupi dece uzrasta < 2 godine, i

za 16,6% (sa 833 na 695 slučajeva) u grupi dece uzrasta 2-5 godina. Incidencija kod starije i predominantno nevakcinisane dece (> 5 godina) nije se promenila tokom trajanja ove studije.

U sistemu praćenja vakcine (2004 – 2013) u cilju dokumentovanja uticaja vakcine Prevenar i potom Prevenar 13 na pojavu vanbolničke pneumonije (CAP) kod dece mlađe od 5 godina u Južnom Izraelu, primenom primarne serije od 2 doze i buster doze u drugoj godini života, uočeno je da je nakon uvođenja vakcine Prevenar 13 smanjena učestalost CAP za 68% (95% CI: 73; 61) tokom vanbolničkih poseta lekaru, i za 32% (95% CI: 39; 22) tokom hospitalizacije zbog alveolarnog oblika CAP, u poređenju sa periodom pre uvođenja vakcine Prevenar.

Efekat na nazofaringealni sadržaj

U opservacionoj studiji u Francuskoj procenjene su promene pneumokoknih serotipova u nazofaringealnom sadržaju kod dece sa akutnim *otitis media*, nakon uvođenja 7-valentne vakcine Prevenar, a potom i vakcine Prevenar 13. Vakcina Prevenar 13 značajno je smanjila kombinaciju od 6 dodatnih serotipova i serotipa 6C, kao i pojedinačne serotipove 6C, 7F i 19A u nazofaringealnom sadržaju, u poređenju sa vakcinom Prevenar. Uočeno je i smanjenje serotipa 3 (2,5% naspram 1,1%; p=0,1), dok serotipovi 1 i 5 nisu bili prisutni u nazofaringealnom sadržaju.

Efekat pneumokokne konjugovane vakcine na nazofaringealni sadržaj proučavan je u okviru randomizovane, dvostruko-slepe studije sprovedene u Izraelu, u kojoj su odojčad primala bilo vakcinu Prevenar 13 ili vakcinu Prevenar (7-valentnu), u 2., 4., 6. i 12. mesecu. Vakcina Prevenar 13 značajno je smanjila novoutvrđenu kombinaciju od 6 dodatnih serotipova i serotipa 6C, kao i pojedinačne serotipove 1, 6A, 6C, 7F i 19A u nazofaringealnom sadržaju, u poređenju sa vakcinom Prevenar. U nazofaringealnom sadržaju nije uočeno smanjenje serotipa 3, dok je za serotip 5 kolonizacija bila suviše retka da bi se procenio uticaj upoređivanih vakcina. Od preostalih 7 zajedničkih serotipova, za 6 serotipova uočena je slična učestalost kombinovanog nazofaringealnog sadržaja kod obe grupe vakcinisane odojčadi, pri čemu je za serotip 19F primećeno značajno smanjenje.

U ovom ispitivanju zabeleženo je smanjenje serotipova *S. pneumoniae* 19A, 19F i 6A koji nisu osetljivi na više antibiotika. Smanjenja su bila u rasponu između 34% i 62% zavisno o serotipu i antibiotiku.

Protektivna efikasnost 7-valentne vakcine Prevenar kod odojčadi i dece

Efikasnost 7-valentne vakcine Prevenar procenjena je u dve velike studije - NCKP studiji (*Northern California Kaiser Permanente*) i FinOM studiji (*Finnish Otitis Media*). Obe studije bile su randomizovane, dvostruko-slepe, sa aktivnom kontrolom, i randomizovane tako da su odojčad primala bilo Prevenar ili kontrolnu vakcinu (NCKP: vakcina protiv meningitisa serogrupe C konjugovana na proteinski nosač CRM - MnCC; FinOM: vakcina protiv hepatitisa B) u seriji od četiri doze, u uzrastu od 2, 4, 6 i 12-15 meseci. Rezultati ovih studija u pogledu efikasnosti (kod invazivne pneumokokne bolesti, pneumonije i akutnog *otitis media*) prikazani su u donjoj Tabeli 3.

Tabela 3: Sažet prikaz efikasnosti 7-valentne vakcine Prevenar¹			
Ispitivanje	N	VE²	95% CI
NCKP: invazivna pneumokokna bolest (IPD) ³ izazvana serotipovima vakcine	30258	97%	85, 100
NCKP: klinička pneumonija sa promenama na rentgenskom snimku pluća	23746	35%	4, 56
NCKP: akutni otitis media (AOM) ⁴	23746		
Ukupno epizoda		7%	4, 10
Rekurentni AOM (3 epizode u 6 meseci ili 4 epizode godišnje)		9%	3, 15
Rekurentni AOM (5 epizoda u 6 meseci ili 6 epizoda godišnje)		23%	7, 36
Timpanostomija sa postavljanjem cevčice		20%	2, 35
FinOM: AOM	1662		
Ukupno epizoda		6%	-4, 16

Svi pneumokokni AOM		34%	21, 45
AOM izazvan serotipovima vakcine		57%	44, 67
¹ prema protokolu (PP-analiza)			
² efikasnost vakcine			
³ od oktobra 1995. do 20. aprila 1999. godine			
⁴ od oktobra 1995 do 30. aprila 1998. godine			

Efikasnost 7-valentne vakcine Prevenar

Efikasnost 7-valentne vakcine Prevenar (direktna i indirektna) protiv pneumokokne bolesti procenjena je u programima imunizacije primarnom serijom vakcinacije odojčadi sa tri i dve doze, i dodatnom vakcinacijom buster dozom (Tabela 4). Od uvođenja vakcine Prevenar u široku primenu, incidencija IPD se značajno i dosledno smanjila.

Korišćenjem skrining metode, procenjena je efektivnost specifična za serotipove vakcine posle primene 2 doze kod dece mlađe od jedne godine u Velikoj Britaniji, a rezultati su pokazali da je pneumokokna bolest smanjena za 66% (-29, 91%) za serotip 6B i 100% (25, 100%) za serotip 23F.

Tabela 4: Sažet prikaz efikasnosti 7-valentne vakcine Prevenar kod invazivne pneumokokne bolesti			
Zemlja (godina uvođenja vakcine)	Preporučeni raspored	Smanjenje bolesti izraženo u %	95% CI:
UK (Engleska i Vels) ¹ (2006)	2, 4, + 13 meseci	<u>Serotipovi vakcine:</u> Dve doze do navršenih godinu dana: 85%	49, 95%
SAD (2000) Deca < 5 ² Odrasli ≥ 65 ³	2, 4, 6, + 12-15 meseci	Serotipovi vakcine: 98% Svi serotipovi: 77%	97, 99% 73, 79%
Kanada (Kvebek) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 meseci	Svi serotipovi: 73% <u>Serotipovi vakcine:</u> Serija od 2 doze za odojčad: 99% Potpun raspored: 100%	NA NA 92, 100% 82, 100%
¹ deca < 2 godine; efektivnost vakcine procenjena zaključno sa junom 2008. godine (<i>Broome</i> -ova metoda).			
² podaci iz 2005. godine			
³ podaci iz 2004. godine			
⁴ deca < 5 godina; podaci za period od januara 2005. do decembra 2007. godine; podaci o ukupnoj efektivnosti vakcine za rutinski raspored 2+1 još uvek nisu dostupni.			

Akutni otitis media

Praćena je i efektivnost vakcine Prevenar u potpunom rasporedu 3+1 protiv akutnog *otitis media* (AOM) i pneumonije od njenog uvođenja u nacionalni program imunizacije. U retrospektivnoj proceni, na osnovu velike baze podataka osiguranja u SAD-u, zapaženo je da su se kod dece mlađe od 2 godine posete lekaru zbog AOM smanjile za 42,7% (95% CI: 42.4-43.1%), a količina propisanih lekova za terapiju AOM za 41,9%, u poređenju sa periodom pre registracije vakcine (2004. godina naspram perioda 1997-1999). U sličnoj analizi, broj hospitalizacija i ambulantnih poseta zbog pneumonije (svih uzroka) smanjio se za 52,4% i 41,1%, istim redom. Takođe, kod dece mlađe od 2 godine, broj hospitalizacija i ambulantnih poseta zbog pneumokoknih pneumonija smanjio se u 2004. godini za 57,6%, u poređenju sa periodom pre registracije vakcine (1997-1999) kada je smanjen za 46,9%. Iako se na osnovu ovakvih opservacionih analiza ne može ustanoviti direktna veza između uzroka i efekta, ovi nalazi ukazuju da Prevenar igra važnu ulogu u smanjenju rasprostranjenosti mukoznih oboljenja (AOM i pneumonije) u ciljnoj populaciji.

Studije efikasnosti kod starijih osoba (≥ 65 godina)

Efikasnost protiv CAP i IPD uzrokovanih serotipom pneumokoka koji je prisutan u vakcini (engl. *vaccine type* – VT), procenjena je u velikoj randomizovanoj, dvostruko-slepoj i placebo-kontrolisanoj studiji (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* – CAPiTA), sprovedenoj u Holandiji kod ukupno 84496 ispitanika starosti od 65 godina ili više, koji su randomizovani tako da je polovina ispitanika primila jednu dozu vakcine Prevenar 13, a druga polovina placebo (randomizacija 1:1).

U CAPiTA studiji učestvovali su dobrovoljci starosti ≥ 65 godina, čije se demografske i zdravstvene karakteristike mogu razlikovati od onih kojima je potrebna vakcinacija.

Prva epizoda pneumonije koja zahteva hospitalizaciju (potvrđena rentgenom grudnog koša), zabeležena je kod oko 2% ispitivane populacije (n=1814), od kojih je 329 slučajeva potvrđeno kao pneumokokna CAP, a 182 slučaja kao VT pneumokokna-CAP, u analizi podataka za populaciju ispitanika prema protokolu ispitivanja (PP), i u modifikovanoj *intent-to-treat* analizi za populaciju ispitanika sa namerom da budu lečeni (mITT). U populaciji prema protokolu (PP-analiza), za primarni parametar efikasnosti zabeleženo je 139 prvih epizoda VT-CAP (49 Prevenar 13 prema 90 placebo), dajući efikasnost od 45,56% (95,2% CI: 21,82-62,49; p=0,0006).

Efikasnost je pokazana i za dva sekundarna parametra efikasnosti u populaciji prema protokolu (PP-analiza). Za sekundarni parametar efikasnosti koji se odnosio na nebakterijemijski/neinvazivni (NB/NI) pneumokokni CAP, zabeležene su 93 prve epizode NB/NI pneumokoknog VT-CAP (33 Prevenar 13 prema 60 placebo), dajući efikasnost od 45,00% (95,2% CI: 14,21-65,31; p=0,0067). Za sekundarni parametar efikasnosti koji se odnosio na invazivnu pneumokoknu bolest (IPD), zabeleženo je 35 prvih epizoda VT-IPD (7 Prevenar 13 prema 28 placebo), dajući efikasnost od 75,00% (95,2% CI: 41,06-90,87; p=0,0005).

Trajanje protektivne efikasnosti protiv prve epizode pneumokoknog VT-CAP, NB/NI pneumokoknog VT-CAP i VT-IPD održavala se tokom 4 godine trajanja ovog ispitivanja.

Ovo ispitivanje nije bilo dizajnirano da pokaže efikasnost u pojedinim starosnim grupama, a broj ispitanika starosti ≥ 85 godina nije bio dovoljan da bi se pokazala efikasnost u ovoj starosnoj grupi.

Studije imunogenosti kod odraslih osoba (≥ 18 godina) i starijih

Kod odraslih osoba nije utvrđena granična vrednost za koncentraciju IgG-veznih antitela, specifičnih za serotip pneumokoknog polisaharida, koja je povezana sa zaštitom. U svim pivotalnim (ključnim) kliničkim ispitivanjima, korišćen je test za određivanje serotipski specifične opsonizacije i fagocitoze (engl. *opsonophagocytosis assay* - OPA) kao surogat za procenu potencijalne efikasnosti protiv IPD i CAP. Izračunate su geometrijske sredine vrednosti OPA-titra koji su mereni mesec dana posle svake vakcinacije. OPA-titri su izraženi kao recipročna vrednost najvećeg razređenja seruma koje smanjuje preživljavanje pneumokoka za najmanje 50%.

Pivotalna ispitivanja vakcine Prevenar 13 dizajnirana su tako da pokažu neinferiornost (sličnost) odgovora funkcionalnih OPA antitela na 13 serotipova i njihovu superiornost za pojedine serotipove, u odnosu na 12 zajedničkih serotipova u odobrenoj 23-valentnoj pneumokoknoj polisaharidnoj vakcini [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F], mesec dana nakon primene vakcine. Odgovor na serotip 6A, koji je jedinstven za Prevenar 13, procenjen je na osnovu dokazanog četverostrukog povećanja specifičnog OPA-titra u odnosu na nivoe pre imunizacije.

Pet kliničkih studija sprovedeno je u Evropi i SAD-u radi procene imunogenosti vakcine Prevenar 13 u različitim starosnim grupama, u rasponu od 18 do 95 godina. Ove studije sa vakcinom Prevenar 13 trenutno pružaju podatke o imunogenosti kod odraslih (≥ 18 godina), uključujući i starije (≥ 65 godina), koji su 5 godina pre uključivanja u ispitivanje vakcinisani sa jednom ili više doza 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine. Svaka studija je uključila zdrave, odrasle i imunokompetentne ispitanike sa stabilnim osnovnim oboljenjem, za koje je poznato da predisponira pojedinca pneumokoknoj infekciji (npr. hronična kardiovaskularna bolest, hronična plućna bolest, uključujući astmu, oboljenje bubrega, dijabetes melitus i

hronično oboljenje jetre, uključujući alkoholnu bolest jetre), kao i odrasle osobe sa prisutnim faktorima rizika, kao što su pušenje i zloupotreba alkohola.

Imunogenost i bezbednost vakcine Prevenar 13 pokazana je kod odraslih osoba (≥ 18 godina), uključujući i one prethodno vakcinisane pneumokoknom polisaharidnom vakcinom.

Odrasle osobe koje prethodno nisu vakcinisane 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom

U komparativnom ispitivanju (tj. direktnom poređenju sa standardnom terapijom), koje je sprovedeno kod odraslih osoba starosti 60-64 godine, ispitanici su primili jednu dozu bilo 13-valentne vakcine Prevenar 13 ili 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine. U istom ispitivanju, druga grupa odraslih starosti 50-59 godina, i treća grupa odraslih starosti 18-49 godina, primile su jednu dozu vakcine Prevenar 13.

Tabela 5. poredi geometrijske sredine titra (GMT) funkcionalnih antitela (OPA-titri), određenih mesec dana posle primene jedne doze vakcine Prevenar 13 ili 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine (PPSV23) kod odraslih osoba starosti 60-64 godine, kao i mesec dana posle primene jedne doze vakcine Prevenar 13 kod odraslih osoba starosti 50-59 godina.

Tabela 5: Geometrijske sredine OPA-titra (GMT) kod odraslih osoba starosti 60-64 godine koje su primile bilo Prevenar 13 ili PPSV23, kao i kod odraslih osoba starosti 50-59 godina koje su primile Prevenar 13^{a,b,c}							
	Prevenar 13 50-59 godina N=350-384	Prevenar 13 60-64 godine N=359-404	PPSV23 60-64 godine N=367-402	Prevenar 13 50-59 naspram 60-64 godine		Prevenar 13 naspram PPSV23, 60-64 godine	
Serotip	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 [†]	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 neinferiornost je definisana kao donja granica 2-stranog 95% CI za geometrijske sredine OPA-titra $> 0,5$.
^b statistički značajno veći odgovor definisan je kao donja granica 2-stranog 95% CI za odnos geometrijskih sredina OPA-titra (GMR) > 1 .
^c za serotip 6A[†], koji je jedinstven za Prevenar 13, statistički značajno veći odgovor definisan je kao donja granica 2-stranog 95% CI za geometrijske sredine OPA-titra (GMR) > 2 .

Kod odraslih osoba starosti 60-64 godine, geometrijske sredine OPA-titara izazvanih vakcinom Prevenar 13 nisu bile inferiorne u odnosu na geometrijske sredine OPA-titara izazvanih 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom za 12 serotipova zajedničkih za obe vakcine. Za 9 serotipova pokazano je da su OPA-titri statistički značajno veći kod primalaca vakcine Prevenar 13.

Geometrijske sredine OPA-titra na svih 13 serotipova vakcine Prevenar 13 kod odraslih osoba starosti 50-59 godina, nisu bile inferiorne u odnosu na geometrijske sredine OPA-titra na svih 13 serotipova vakcine Prevenar 13 kod odraslih osoba starosti 60-64 godine. Imunski odgovori koji su postignuti za 9 serotipova, bili su povezani sa godinama starosti, jer su odrasle osobe u grupi od 50-59 godina starosti imale statistički značajno veće odgovore, nego odrasle osobe starosti 60-64 godine.

Kod svih odraslih osoba starih ≥ 50 godina, koje su primile jednu dozu vakcine Prevenar 13, OPA-titri na serotip 6A bili su značajno viši nego kod odraslih osoba starih ≥ 60 godina koje su primile jednu dozu 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine.

OPA-titri izmereni godinu dana nakon vakcinacije sa vakcinom Prevenar 13, bili su niži nego OPA-titri izmereni mesec dana nakon vakcinacije. Međutim, OPA-titri izmereni nakon godinu dana ostali su viši za sve serotipove nego početni (bazalni) nivoi:

	Geometrijske sredine početnih nivoa OPA-titra	Geometrijske sredine OPA-titra godinu dana nakon vakcinacije sa Prevenar 13
Odrasli starosti 50-59 godina koji nisu bili prethodno vakcinisani 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom	5 do 45	20 do 1234
Odrasli starosti 60-64 godina koji nisu bili prethodno vakcinisani 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom	5 do 37	19 do 733

Tabela 6. upoređuje geometrijske sredine OPA-titara izmerenih mesec dana posle jedne doze vakcine Prevenar 13, kod osoba starosti 18-49 godina i kod osoba starosti 60-64 godine.

Tabela 6: Geometrijske sredine OPA-titara kod osoba starih 18-49 godina i kod osoba starih 60-64 godine, koje su primile jednu dozu vakcine Prevenar 13^{a,b}				
	18-49 godina (N=836-866)	60-64 godine (N=359-404)	18-49 godina naspram 60-64 godine	
Serotip	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI) ^c
1	353	146	2,4	(2,03; 2,87)
3	91	93	1,0	(0,84; 1,13)
4	4747	2062	2,3	(1,92; 2,76)
5	386	199	1,9	(1,55; 2,42)
6A	5746	2593	2,2	(1,84; 2,67)
6B	9813	1984	4,9	(4,13; 5,93)
7F	3249	1120	2,9	(2,41; 3,49)
9V	3339	1164	2,9	(2,34; 3,52)
14	2983	612	4,9	(4,01; 5,93)
18C	3989	1726	2,3	(1,91; 2,79)
19A	1580	682	2,3	(2,02; 2,66)
19F	1533	517	3,0	(2,44; 3,60)
23F	1570	375	4,2	(3,31; 5,31)

^a neinferiornost je definisana kao donja granica 2-stranog 95% CI za odnos geometrijskih sredina (GMR) $> 0,5$.
^b statistički značajno veći odgovor definisan je kao donja granica 2-stranog 95% CI za odnos geometrijskih sredina (GMR) > 1 .
^c intervali pouzdanosti (CI) za odnos predstavljaju obrnutu promenu CI na osnovu *student t-distribucije* za geometrijsku srednju vrednost razlike logaritama izmerenih vrednosti.

Kod odraslih osoba starosti 18-49 godina, geometrijske sredine OPA-titra na svih 13 serotipova vakcine Prevenar 13, bili su neinferiorni u odnosu na odgovore na vakcinu Prevenar 13 kod odraslih osoba starosti 60-64 godine.

OPA-titri izmereni godinu dana nakon vakcinacije sa vakcinom Prevenar 13, bili su niži nego OPA-titri mesec dana nakon vakcinacije. Međutim, OPA-titri izmereni nakon godinu dana, ostali su viši za sve serotipove nego početni (bazalni) nivoi.

	Geometrijske sredine početnih nivoa OPA-titra	Geometrijske sredine OPA-titra godinu dana nakon vakcinacije sa Prevenar 13
Odrasli starosti 18-49 godina koji prethodno nisu bili vakcinisani 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom	5 do 186	23 do 2948

Odrasle osobe koje su prethodno vakcinisane 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom

U komparativnom ispitivanju (*head to head*) direktno su upoređivani imunski odgovori na vakcinu Prevenar 13 i na 23-valentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu, kod odraslih osoba starosti ≥ 70 godina, koji su primili jednu dozu vakcine najmanje 5 godina pre primene ispitivane vakcine u ovoj studiji.

Tabela 7. poredi geometrijske sredine OPA-titra, izmerenih mesec dana posle doze kod odraslih osoba starosti ≥ 70 godina koje su prethodno vakcinisane pneumokoknom polisaharidnom vakcinom, a koje su primile jednu dozu vakcine Prevenar 13 ili 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine.

Tabela 7: Geometrijske sredine OPA-titra kod odraslih osoba starosti ≥ 70 godina koje su primile bilo Prevenar 13 ili 23-valentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu (PPSV23)^{a,b,c}				
	Prevenar 13 N=400-426	PPSV23 N=395-445	Prevenar OPA GMT u odnosu na PPSV23	
Serotip	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1,5	(1,17; 1,88)
3	55	49	1,1	(0,91; 1,35)
4	545	203	2,7	(1,93; 3,74)
5	72	36	2,0	(1,55; 2,63)
6A [†]	903	94	9,6	(7,00; 13,26)
6B	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 neinferiornost je definisana kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR $> 0,5$.
^b statistički značajno veći odgovor definisan je kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR > 1 .
^c za serotip 6A[†], koji je jedinstven za vakcinu Prevenar 13, statistički značajno veći odgovor definisan je kao donja granica 2-stranog 95% CI za GMR > 2 .

Kod odraslih osoba koje su vakcinisane pneumokoknom polisaharidnom vakcinom najmanje 5 godina pre uključivanja u studiju, geometrijske sredine OPA-titra (OPA GMT) za Prevenar 13 nisu bile inferiorne u odnosu na OPA GMT vrednosti zabeležene pri primeni 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine, za 12 serotipova zajedničkih za obe vakcine. Takođe, u ovoj studiji je pokazano da su za 10 od 12 zajedničkih serotipova, OPA GMT vrednosti bile statistički značajno veće. Imunski odgovori na serotip 6A bili su statistički značajno veći nakon primene vakcine Prevenar 13, nego nakon primene 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine.

OPA-titri izmereni godinu dana nakon vakcinacije sa vakcinom Prevenar 13, kod odraslih osoba starosti ≥ 70 godina, koje su najmanje 5 godina pre uključivanja u studiju vakcinisane 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom, bili su niži nego OPA-titri izmereni mesec dana nakon vakcinacije. Međutim, OPA-titri izmereni nakon godinu dana, ostali su viši za sve serotipove u odnosu na početne (bazalne) nivoe:

	Geometrijske sredine početnih nivoa OPA-titra	Geometrijske sredine OPA-titra godinu dana nakon vakcinacije sa Prevenar 13
Odrasli starosti ≥ 70 godina koji prethodno nisu bili vakcinisani 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom	9 do 122	18 do 381

Imunski odgovori kod posebnih populacija

Osobe sa stanjima opisanim u daljem tekstu podložne su povećanom riziku od pneumokokne bolesti. Klinički značaj nivoa antitela stvorenih nakon primene vakcine Prevenar 13 kod ovih posebnih populacija nije poznat.

Anemija srpastih ćelija

Ispitivanje otvorenog dizajna i sa jednom grupom (bez poredbene grupe), u kome su ispitanici primili 2 doze vakcine Prevenar 13 u razmaku od 6 meseci, sprovedeno je u Francuskoj, Italiji, Velikoj Britaniji, SAD-u, Libanu, Egiptu i Saudijskoj Arabiji kod ukupno 158 dece i adolescenata uzrasta 6-18 godina sa anemijom srpastih ćelija, koji su prethodno vakcinisani sa jednom ili više doza 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine, i to najmanje 6 meseci pre uključivanja u ovo ispitivanje. Posle prve doze vakcine Prevenar 13, geometrijske sredine koncentracija IgG antitela (ELISA GMC) i geometrijske sredine OPA-titra (OPA GMT) bile su statistički značajno veće u odnosu na nivoe pre vakcinacije. Posle druge doze, postignuti imunski odgovori bili su uporedivi sa imunskim odgovorima posle prve doze. Nivoi IgG antitela (ELISA GMC) i OPA-titra (OPA GMT) bili su veći godinu dana nakon primene druge doze, nego pre primene prve doze (bazalne vrednosti), izuzimajući IgG antitela (ELISA GMC) za serotipove 3 i 5, čije su vrednosti bile slične.

Dodatni podaci o imunogenosti 7-valentne vakcine Prevenar: deca sa anemijom srpastih ćelija

Imunogenost vakcine Prevenar ispitivana je u multicentričnoj studiji otvorenog tipa kod 49 odojčadi sa anemijom srpastih ćelija. Deca su vakcinisana vakcinom Prevenar (sa 3 doze u razmaku od mesec dana, počevši od 2. meseca života); od kojih je 46 dece primilo još i 23-valentnu pneumokoknu polisaharidnu vakcinu u uzrastu 15-18 meseci. Nakon primarne imunizacije, 95,6% ispitanika imalo je nivoe antitela od najmanje 0,35 mikrograma/mL za svih 7 serotipova koje sadrži Prevenar. Zapaženo je značajno povećanje koncentracija IgG antitela na 7 serotipova, posle vakcinacije polisaharidnom vakcinom, koje ukazuje na uspostavljenu imunsku memoriju.

HIV infekcija

Deca i odrasli koji prethodno nisu vakcinisani pneumokoknom vakcinom

Deca i odrasli zaraženi HIV-om, sa vrednošću $CD4 \geq 200$ ćelija/mikrolitru (srednja vrednost 717,0 ćelija/mikrolitru) i viremijom od < 50000 kopija/mL (srednja vrednost 2090,0 kopija/mL), a bez aktivne bolesti povezane sa AIDS-om, koji prethodno nisu vakcinisani pneumokoknom vakcinom, primili su 3 doze vakcine Prevenar 13. Naknadno je, u skladu sa opštim preporukama, primenjena jedna doza 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine. Vakcine su primenjivane u razmaku od mesec dana. Imunski odgovori procenjeni su kod 259-270 ispitanika kod kojih se odgovor mogao proceniti, približno mesec dana nakon svake doze vakcine. Posle prve doze vakcine Prevenar 13, geometrijske sredine koncentracija IgG antitela (ELISA GMC) i geometrijske sredine OPA-titra (OPA GMT) bile su statistički značajno veće u poređenju sa njihovim nivoima pre vakcinacije. Imunski odgovori posle druge i treće doze vakcine Prevenar 13 bili su uporedivi sa onima nakon prve doze ili viši od njih.

Odrasle osobe koje su prethodno vakcinisane 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom

Odrasli ispitanici (≥ 18 godina) zaraženi HIV-om, sa vrednošću CD4 ≥ 200 ćelija/mikrolitru (srednja vrednost 609,1 ćelija/mikrolitru) i viremijom < 50000 kopija/mL (srednja vrednost 330,6 kopija/mL), a bez aktivne bolesti povezane sa AIDS-om, prethodno su bili vakcinisani 23-valentnom pneumokoknom polisaharidnom vakcinom, i to najmanje 6 meseci pre ispitivanja. Ispitanici su primili 3 doze vakcine Prevenar 13 i to: prilikom uključivanja, 6 meseci i 12 meseci posle prve doze vakcine Prevenar 13. Imunski odgovori procenjeni su kod 231-255 ispitanika kod kojih se odgovor mogao proceniti, približno mesec dana nakon svake doze vakcine Prevenar 13. Posle prve doze vakcine Prevenar 13, geometrijske sredine koncentracija IgG (ELISA GMC) i geometrijske sredine OPA-titra (OPA GMT) bile su statistički znatno veće u poređenju sa nivoima pre vakcinacije. Posle druge i treće doze vakcine Prevenar 13, imunski odgovori su bili uporedivi sa onima nakon prve doze, ili viši od njih. U ovoj studiji, prethodno je 162 ispitanika primilo jednu dozu, 143 ispitanika dve doze i 26 ispitanika više od dve doze 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine. Ispitanici koji su prethodno primili dve ili više doza 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine, pokazali su sličan imunski odgovor u poređenju sa ispitanicima koji su prethodno primili jednu dozu.

Transplantacija hematopoetskih matičnih ćelija

Deca i odrasli sa alogenim presađenim hematopoetskim matičnim ćelijama, u uzrastu ≥ 2 godine i kompletnom hematološkom remisijom osnovne bolesti, ili veoma dobrom parcijalnom remisijom u slučaju limfoma i mijeloma, primili su tri doze vakcine Prevenar 13, u intervalima od najmanje mesec dana između doza. Prva doza je primenjena 3-6 meseci nakon transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija. Četvrta (buster) doza vakcine Prevenar 13 primenjena je 6 meseci nakon treće doze. U skladu sa opštim preporukama, mesec dana nakon četvrte doze vakcine Prevenar 13, primenjena je jedna doza 23-valentne pneumokokne polisaharidne vakcine. Imunski odgovori, određeni na osnovu geometrijske sredine koncentracija IgG antitela (ELISA GMC), procenjeni su kod 168-211 ispitanika kod kojih se odgovor mogao proceniti, približno mesec dana nakon vakcinacije. Posle svake doze vakcine Prevenar 13, došlo je do povećanja nivoa antitela. Imunski odgovori nakon četvrte doze vakcine Prevenar 13, za sve serotipove, bili su statistički veći nego nakon treće doze. Titri funkcionalnih antitela (OPA-titri) nisu mereni u ovoj studiji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenljivo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na poseban rizik za ljude, na osnovu konvencionalnih farmakoloških ispitivanja bezbednosti, lokalne podnošljivosti, toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
Sukcinska kiselina
Polisorbat 80
Aluminijum-fosfat
Voda za injekcije

Za adjuvant, videti odeljak 2.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).
Ne zamrzavati.

Lek Prevenar 13 je stabilan na temperaturi do 25 °C najviše četiri dana. U tom periodu lek Prevenar 13 se može upotrebiti, a nakon toga se mora uništiti ako nije upotrebljen. Navedeni podaci služe kao smernica zdravstvenim radnicima u slučaju privremenih temperaturnih odstupanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Napunjen injekcioni špric zapremine 1 mL (staklo tip I hidrolitičke grupe) sa klipom (hlor-butil guma bez lateksa) i zaštitnim poklopcem (izopren brom-butil guma bez lateksa) sa 0,5 mL suspenzije za injekciju.

Spoljašnje pakovanje:

Složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjen injekcioni špric, sa jednom injekcionom iglom i Uputstvo za lek.

Složiva kartonska kutija koja sadrži 10 napunjenih injekcionih špriceva, sa 10 injekcionih igala i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Pri čuvanju, može doći do izdvajanja belog taloga i providne tečnosti. Ovo ne znači da lek više nije upotrebljiv.

Vakcinu treba dobro promućkati pre primene da bi se dobila homogena bela suspenzija i vizuelno pregledati na prisustvo čestica nečistoće i/ili promene fizičkih svojstava. Vakcinu ne treba primenjivati ukoliko sadržaj ne odgovara opisu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole leka Prevenar 13, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, sa iglom, 1 x (0,5 mL): 515-01-00790-17-001

Broj poslednje obnove dozvole leka Prevenar 13, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, sa iglom, 10 x (0,5 mL): 515-01-00791-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.07.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2018.