

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prevenar 13 injekční suspenze

Pneumokoková polysaccharidová konjugovaná vakcína (13valentní, adsorbovaná).

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje:

Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 1 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 3 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 4 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 5 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 6B <sup>1</sup>	4,4 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 7F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 9V <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 14 <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 18C <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19A <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 19F <sup>1</sup>	2,2 µg
Pneumococcale polysaccharidum sérotypus 23F <sup>1</sup>	2,2 µg

<sup>1</sup>Konjugován s nosným proteinem CRM<sub>197</sub> a adsorbován na fosforečnan hlinitý (0,125 mg hliníku).

Pomocné látky se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze.

Vakcína je bílá homogenní suspenze.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění, pneumonie a akutní otitis media, vyvolaných *Streptococcus pneumoniae* u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 17 let.

Aktivní imunizace k prevenci invazivních onemocnění způsobených *Streptococcus pneumoniae* u dospělých ve věku 50 let a starších.

Pro informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým sérotypům viz body 4.4 a 5.1.

O použití přípravku Prevenar 13 se má rozhodnout na podkladě oficiálních doporučení, která berou v úvahu dopad invazivního onemocnění v různých věkových skupinách, jakož i epidemiologickou rozmanitost sérotypů v různých zeměpisných oblastech.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Imunizační schémata přípravku Prevenar 13 by měla být založena na oficiálních doporučeních.

### Dávkování

#### Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let

Doporučuje se, aby kojenci, kteří dostali první dávku přípravku Prevenar 13, dokončili očkování přípravkem Prevenar 13.

#### Kojenci ve věku 6 týdnů – 6 měsíců:

##### *Základní očkování třemi dávkami*

Doporučenou imunizační sérii tvoří čtyři dávky, každá po 0,5 ml. Základní očkování u kojenců tvoří tři dávky s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami, a s první dávkou podanou obvykle ve věku 2 měsíců. První dávka může být podána nejdříve ve věku 6 týdnů. Čtvrtou dávkou (posilovací dávka) se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců.

##### *Základní očkování dvěma dávkami*

Alternativně, je-li přípravek Prevenar 13 podáván jako část rutinního očkovacího kalendáře u kojenců, může být podána série tvořená třemi dávkami po 0,5 ml. První dávka může být podána od věku 2 měsíců, druhá dávka o 2 měsíce později. Třetí dávku (posilovací dávka) se doporučuje podat ve věku 11 až 15 měsíců (viz bod 5.1).

#### Dříve neočkovaní kojenci a děti ve věku $\geq 7$ měsíců

##### *Kojenci ve věku 7 – 11 měsíců*

Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 1 měsíc mezi dávkami. Třetí dávku se doporučuje podat ve druhém roce života.

##### *Děti ve věku 12–23 měsíců*

Dvě dávky po 0,5 ml s intervalem nejméně 2 měsíce mezi dávkami (viz bod 5.1).

##### *Děti ve věku 2 – 17 let*

Jedna samostatná dávka 0,5 ml.

#### Očkovací schéma pro přípravek Prevenar 13 u kojenců a dětí dříve očkovaných přípravkem Prevenar (7valentní) (*Streptococcus pneumoniae* sérotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F a 23F)

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 7 stejných sérotypů a stejný nosný protein CRM<sub>197</sub> jako přípravek Prevenar.

Kojenci a děti, u nichž bylo očkování zahájeno přípravkem Prevenar, mohou být převedeni na přípravek Prevenar 13 v kterémkoli stadiu očkování.

##### *Malé děti (ve věku 12-59 měsíců) očkované přípravkem Prevenar (7valentní) v kompletním schématu*

Malé děti, které byly kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní), by měly dostat jednu dávku po 0,5 ml přípravku Prevenar 13, pro navození imunitní odpovědi vůči 6 dalším sérotypům. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní) (viz bod 5.1).

#### *Děti ve věku 5 – 17 let*

Děti ve věku od 5 do 17 let mohou dostat jednu dávku přípravku Prevenar 13, pokud byly dříve očkovány jednou nebo více dávkami přípravku Prevenar. Tato dávka přípravku Prevenar 13 by měla být podána nejméně 8 týdnů po poslední dávce přípravku Prevenar (7valentní) (viz bod 5.1).

#### *Dospělí ve věku 50 let a starší*

*Jedna samostatná dávka.*

*Potřeba revakcinace následnou dávkou přípravku Prevenar 13 nebyla stanovena.*

*Bez ohledu na stav předchozí pneumokokové vakcinace, pokud je použití 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny považováno za vhodné, přípravek Prevenar 13 by měl být podán jako první (viz body 4.5 a 5.1).*

#### *Způsob podání*

*Vakcína se má podávat formou intramuskulární injekce. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna (musculus vastus lateralis) u kojenců nebo deltový sval horní části paže u dětí a dospělých.*

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na difterický toxoid.

Podobně jako u jiných vakcín i aplikace přípravku Prevenar 13 má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním. Přítomnost mírné infekce, jako je nachlazení, by ale neměla být příčinou oddálení očkování.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Prevenar 13 nesmí být aplikován intravaskulárně.

Podobně jako u všech injekčních vakcín má být vždy k dispozici dohled lékaře a má být připravena náležitá lékařská péče pro případ vzácné anafylaktické reakce po podání vakcíny.

Tato vakcína nesmí být podána jako intramuskulární injekce jedincům s trombocytopenií nebo s jakoukoli jinou poruchou koagulace, které jsou kontraindikací pro intramuskulární aplikaci, ale může být podána subkutánně v případě, že potenciální přínos jasně převáží nad rizikem podání (viz bod 5.1).

Přípravek Prevenar 13 chrání pouze proti těm sérotypům *Streptococcus pneumoniae*, které vakcína obsahuje, a nechrání proti jiným mikroorganismům, které způsobují invazivní onemocnění, pneumonii nebo zánět středního ucha. Podobně jako jiné vakcíny nemůže ani přípravek Prevenar 13 ochránit všechny očkované jedince před pneumokokovým onemocněním.

Jedinci se sníženou imunitní odpovědí, ať už způsobenou imunosupresivní léčbou, genetickým defektem, infekcí virem HIV (virus lidské imunodeficiency) nebo jinými příčinami, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci.

Údaje o bezpečnosti a imunogenicitě přípravku Prevenar 13 nejsou dostupné u skupin jedinců se specifickými imunodeficity (např. dědičná nebo získaná dysfunkce sleziny, HIV infekce, malignity, transplantace hematopoetických kmenových buněk, nefrotický syndrom) a očkování by mělo být zváženo u každého jednotlivce.

#### Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let

V klinických studiích vyvolával přípravek Prevenar 13 imunitní odpověď na všech 13 sérotypů obsažených v této vakcíně. Imunitní odpověď u sérotypu 3 se po přeočkování kojenců nezvyšovala úměrně nad hladinu dosaženou po základním očkování. Klinický význam tohoto zjištění týkající se indukce imunní paměti na sérotyp 3 není znám (viz bod 5.1).

Podíl odpovídajících pacientů s funkčními protilátkami (OPA titry  $\geq 1:8$ ) u sérotypů 1, 3 a 5 byl vysoký. Střední geometrické titry OPA však byly nižší, než byly tyto u všech zbývajících přidáných sérotypů vakcíny; klinický význam tohoto pozorování pro účinnost ochrany však není znám (viz bod 5.1).

Omezené údaje prokázaly, že přípravek Prevenar 7valentní (tři dávky základního očkování) vyvolává přijatelnou imunologickou odpověď u kojenců se srpkovitou anémií s podobným bezpečnostním profilem, jaký byl pozorován u nevysoce rizikových skupin (viz bod 5.1).

Děti mladší než 2 roky mají dostat očkovací sérii přípravku Prevenar 13 odpovídající jejich aktuálnímu věku (viz bod 4.2). Použití konjugované pneumokokové vakcíny nenahrazuje podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny u dětí  $\geq 2$  roky věku za podmínek (jako srpkovitá anémie, asplenie, infekce HIV, chronické onemocnění nebo imunokompromitované osoby), které je řadí do vyššího rizika vůči invazivním onemocněním vyvolaným *Streptococcus pneumoniae*. Kdykoli je doporučeno očkování rizikových dětí ve věku  $\geq 24$  měsíců, již v rámci základního očkování imunizovaných přípravkem Prevenar 13 měly by dostat 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu. Interval mezi podáním 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny (Prevenar 13) a podáním 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny by neměl být kratší než 8 týdnů. Nejsou dostupné údaje o tom, zda podání 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny primárně neimunizovaným dětem nebo dětem primárně imunizovaným přípravkem Prevenar 13 by mohlo vést ke snížené odpovědi na následné dávky přípravku Prevenar 13.

Při podávání dávek základního očkování velmi předčasně narozeným dětem (narozené v  $\leq 28$  týdnu těhotenství) a zvláště těm, v jejichž předchozí anamnéze byla respirační nezralost, je nutné vzít v úvahu možné riziko apnoe a zvážit potřebu monitorování dýchání po dobu 48-72 hodin. Protože prospěch očkování je u této skupiny kojenců vysoký, neměla by se vakcinace odmítat ani oddalovat.

Pro sérotypy obsažené v očkovací látce se očekává nižší ochrana proti otitis media než proti invazivním onemocněním. Protože je otitis media vyvolávána množstvím jiných mikroorganismů než jen pneumokokovými sérotypy přítomnými ve vakcíně, očekává se nízká ochrana proti všem zánětům středouší (viz bod 5.1).

Je-li přípravek Prevenar 13 podáván současně s přípravkem Infanrix hexa (DTPa HBV-IPV/Hib), míra febrilních reakcí je podobná jako při současném podání přípravku Prevenar (7valentní) a přípravku Infanrix hexa (viz bod 4.8).

Antipyretická terapie by měla být zahájena v souladu s lokálními terapeutickými doporučeními u dětí, které mají záchvatovitá onemocnění nebo febrilní křeče v anamnéze, a u všech dětí, které dostávají přípravek Prevenar 13 současně s vakcínami obsahujícími celobuněčnou složku pertuse.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let

Přípravek Prevenar 13 může být podán současně s některou z následujících monovalentních nebo kombinovaných vakcín: vakcínou proti difterii, proti tetanu, acelulární nebo celobuněčnou vakcínou proti pertusi, vakcínou proti *Haemophilus influenzae* typu b, inaktivovanou vakcínou proti poliomyelitidě, proti hepatitidě B, proti meningokokům skupiny C, proti spalničkám, příušnicím, zarděnkám, proti planým neštovicím a vakcínou proti rotavirům.

### Děti ve věku 6 – 17 let

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje týkající se současného podávání s jinými vakcínami.

### Dospělí ve věku 50 let a starší

Přípravek Prevenar 13 může být podán současně se sezónní trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV).

Ve dvou klinických studiích provedených u dospělých ve věku 50-59 let a 65 let a starších bylo prokázáno, že přípravek Prevenar 13 může být podán současně s trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV). Odpověď na všechny tři antigeny TIV byla srovnatelná v případě, že TIV byla podána samostatně nebo současně s přípravkem Prevenar 13.

Pokud byl přípravek Prevenar 13 podán současně s TIV, imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 byla nižší ve srovnání s podáním přípravku Prevenar 13 samostatně. Klinický význam tohoto jevu není znám.

Současné použití spolu s dalšími vakcínami nebylo hodnoceno.

Různé injekční vakcíny musí být vždy podány každá do jiného místa očkování.

Současné podání přípravku Prevenar 13 a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny nebylo hodnoceno. V klinických studiích, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán 1 rok po 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíně, byla imunitní odpověď nižší pro všechny sérotypy ve srovnání s přípravkem Prevenar 13 podaným subjektům, které nebyly dříve imunizovány 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou. Klinický význam tohoto jevu není znám.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Neexistují údaje o použití pneumokokového 13valentního konjugátu u těhotných žen.

### Kojení

Není známo, zda je pneumokokový 13valentní konjugát vylučován do mateřského mléka.

### Fertilita

Studie na zvířatech nesvědčí pro přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou pro všechny věkové skupiny uvedeny v této části dle orgánových systémů a jsou seřazené sestupně dle četnosti výskytu a závažnosti. Četnost je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $\leq 1/10000$ ), četnost neznámá (z dostupných údajů nelze určit).

### Kojenci a děti ve věku 6 týdnů až 5 let

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena v kontrolovaných klinických studiích, v nichž bylo podáno 14 267 dávek 4 429 zdravým kojencům ve věku od 6 týdnů při prvním očkování a ve věku 11 – 16 měsíců v době přeočkování. Ve všech studiích s kojenci byl přípravek Prevenar 13 podáván souběžně s běžným dětským očkováním (viz bod 4.5).

Byla stanovena také bezpečnost u 354 předtím neočkovaných dětí (věk 7 měsíců až 5 let).

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let patřily reakce v místě očkování, horečka, podrážděnost, nechutenství, zvýšená spavost a/nebo nespavost.

V klinické studii u dětí očkovaných ve věku 2, 3 a 4 měsíců byla ve vyšší míře hlášena horečka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  u kojenců, kteří byli očkováni přípravkem Prevenar (7valentní) souběžně s přípravkem Infanrix hexa (28,3 % až 42,3 %) oproti kojencům, kterým byl podán přípravek Infanrix hexa samostatně (15,6 % až 23,1%). Po podání posilovací dávky kojencům ve věku 12 až 15 měsíců byla frekvence výskytu horečky  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  50 % u kojenců, kteří byli očkováni přípravkem Prevenar (7valentní) a přípravkem Infanrix hexa ve stejnou dobu v porovnání s 33,6 % u kojenců, kterým byl podán Infanrix hexa samostatně. Tyto reakce byly většinou mírné (méně nebo rovno  $39^{\circ}\text{C}$ ) a přechodné.

V průběhu základního očkování přípravkem Prevenar 13 byla pozorována zesílená reakce v místě očkování u dětí starších 12 měsíců v porovnání s mírou reakce pozorované u kojenců.

### *Nežádoucí účinky z klinických studií*

V klinických studiích byl bezpečnostní profil přípravku Prevenar 13 podobný přípravku Prevenar. Následující četnosti výskytu vycházejí z nežádoucích účinků vyhodnocených jako nežádoucí účinky, které mají souvislost s očkováním přípravkem Prevenar 13 v klinických studiích:

### Poruchy imunitního systému:

Vzácné: Reakce přecitlivělosti včetně otoku tváře, dyspnoe, bronchospasmus

### Poruchy nervového systému:

Vzácné: Křeče (včetně febrilních křečí), hypotonicko-hyporesponzivní epizoda

### Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Nechutenství

Méně časté: Zvracení, průjem

### Poruchy kůže a podkožní tkáň:

Vzácné: Vyrážka; kopřivka nebo vyrážka podobná kopřivce

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: Pyrexie, podrážděnost, erytém v místě očkování, indurace/otok nebo bolest/citlivost; somnolence; neklidný spánek

Erytém nebo indurace/otok 2,5 cm – 7,0 cm v místě očkování (po přeočkování a u starších dětí [od 2 do 5 let])

Časté: Pyrexie  $> 39^{\circ}\text{C}$ ; omezení pohyblivosti v místě očkování (v důsledku bolesti); erytém nebo indurace/otok 2,5 cm – 7,0 cm v místě očkování (po očkování kojenců)

Méně časté: Erytém v místě očkování, indurace/otok > 7,0 cm; pláč

#### *Nežádoucí účinky po uvedení vakcíny Prevenar 13 na trh*

Třebaže následující nežádoucí účinky nebyly pozorovány v klinických studiích s přípravkem Prevenar 13 u kojenců a dětí, je třeba vzít v úvahu následující nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku Prevenar 13 na trh. Frekvence nemohly být stanoveny, protože tyto účinky byly odvozeny ze spontánních hlášení, a proto jsou považovány za neznámé.

#### Poruchy krve a lymfatického systému:

Lymfadenopatie (lokalizovaná v oblasti aplikace očkování)

#### Poruchy imunitního systému:

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce včetně šoku; angioedém

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Erythema multiforme

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Kopřivka v místě očkování; dermatitida v místě očkování; pruritus v místě očkování; zrudnutí

#### Dodatečná informace pro zvláštní populace:

Apnoe u velmi předčasně narozených dětí (≤ 28. týden těhotenství) (viz bod 4.4).

#### Děti a dospívající ve věku 6 – 17 let

Bezpečnost vakcíny byla hodnocena u 592 dětí ve věku 6 – 17 let, u 294 dětí ve věku 5 – 10 let dříve očkovaných alespoň jednou dávkou přípravku Prevenar a u 298 dětí ve věku 10 – 17 let, které nebyly pneumokokovou vakcínou dosud očkovány.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u dětí a dospívajících ve věku 6 – 17 let byly:

#### Poruchy nervového systému:

Časté: Bolesti hlavy

#### Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Nechutenství

Časté: Zvracení, průjem

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: Vyrážka; kopřivka nebo vyrážka podobná kopřivce

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: Podrážděnost; erytém v místě očkování; indurace/otok nebo bolest/citlivost; somnolence; neklidný spánek; citlivost v místě očkování (včetně omezení pohyblivosti);

Časté: Pyrexie

Ostatní nežádoucí účinky dříve pozorované u kojenců a dětí ve věku od 6 týdnů do 5 let mohou být aplikovatelné na tuto věkovou skupinu, ale nebyly v této studii pozorované pravděpodobně kvůli malému počtu subjektů.

#### Dospělí ve věku 50 let a starší

Bezpečnost byla hodnocena v 6 klinických studiích zahrnujících 6198 dospělých ve věku od 50 do 95 let. Přípravek Prevenar 13 byl podán 5667 dospělým; 2616 (46,2%) ve věku 50 až 64 let a 3051 (53,8%) ve věku 65 let a starších. Z osob, kterým byl přípravek Prevenar 13 podán, bylo 1916 dospělých dříve naočkovaných 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně

3 roky před očkováním v rámci studie a 3751 nebylo očkováno 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou. U subjektů starších 65 let věku bylo pozorováno méně nežádoucích účinků než u mladších dospělých bez ohledu na stav předchozího pneumokokového očkování. Celkově byly kategorie četností pro obě věkové skupiny podobné.

#### *Nežádoucí účinky v klinických studiích*

Místní reakce a systémové účinky byly ve všech klinických studiích shromažďovány denně po dobu 14 dní po každém očkování. Následující četnosti výskytu jsou založeny na nežádoucích reakcích zhodnocených jako související s očkováním přípravkem Prevenar 13 u dospělých:

#### Poruchy metabolismu a výživy:

Velmi časté: Snížení chuti k jídlu

#### Poruchy nervového systému:

Velmi časté: Bolesti hlavy

#### Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: Průjem

Časté: Zvracení

Méně časté: Nevlnost

#### Poruchy imunitního systému:

Méně časté: Hypersenzitivní reakce včetně otoku tváře, dušnosti a bronchospasmu

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi časté: Vyrážka

#### Celkové poruchy a reakce v místě podání:

Velmi časté: Zimnice; únava; zarudnutí v místě očkování; indurace/otok v místě očkování; bolest/přecitlivělost místa očkování; omezená pohyblivost paže

Časté: Teploty

Méně časté: Lymfadenopatie lokalizovaná v místě očkování

#### Poruchy muskuloskeletální a pojivové tkáně:

Velmi časté: Arthralgie, myalgie

Celkově nebyly pozorovány rozdíly v četnostech výskytu nežádoucích účinků, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán dospělým dříve očkovaným pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Vyšší četnost některých pozorovaných systémových reakcí byla pozorována, pokud byl přípravek Prevenar 13 podán současně s trivalentní inaktivovanou chřipkovou vakcínou (TIV) ve srovnání s TIV podanou samostatně (bolest hlavy, zimnice, vyrážka, snížení chuti k jídlu, artralgie a myalgie) nebo přípravek Prevenar 13 podaný samostatně (bolest hlavy, únava, zimnice, snížení chuti k jídlu a artralgie).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování přípravkem Prevenar 13 není pravděpodobné vzhledem ke způsobu balení v předplněné injekční stříkačce. Avšak u kojenců a dětí byly hlášeny případy předávkování přípravkem Prevenar 13, kdy po předchozí dávce byla následující dávka podána v kratším intervalu, než se doporučuje. Obecně byly nežádoucí účinky pozorované po předávkování stejné jako ty, které byly hlášeny po aplikaci jednotlivých dávek přípravku Prevenar 13 podle doporučeného pediatrického schématu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, pneumokokové vakcíny, ATC kód: J07AL02.

Přípravek Prevenar 13 obsahuje 7 pneumokokových kapsulárních polysacharidů obsažených v přípravku Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), plus 6 dodatečných polysacharidů (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), všechny konjugovány s nosným proteinem CRM<sub>197</sub>.

#### Rozsah onemocnění u kojenců a dětí ve věku 6 týdnů až 5 let

Podle pozorování sérotypů v Evropě provedených před uvedením přípravku Prevenar na trh se očekává, že přípravek Prevenar 13 pokryje 73-100% (v závislosti na krajině) sérotypů vyvolávajících invazivní pneumokoková onemocnění (IPD) u dětí ve věku do 5 let. V této věkové skupině zodpovídají sérotypy 1, 3, 5, 6A, 7F a 19A za 15,6% až 59,7% invazivních onemocnění v závislosti na krajině, délce sledovaného období a používání přípravku Prevenar.

Akutní otitis media (AOM) je běžné dětské onemocnění různé etiologie. Bakterie mohou způsobit 60-70% klinických případů AOM. *Streptococcus pneumoniae* je jedním z nejčastějších původců bakteriální AOM na celém světě.

Přípravek Prevenar 13 pokrývá přes 90% sérotypů vyvolávajících IPD rezistentní na antibiotika.

#### Rozsah onemocnění u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let

U dětí a dospívajících ve věku 6 – 17 let je incidence pneumokokového onemocnění nízká, avšak je zde zvýšené riziko morbidit a mortality u pacientů s přidruženými onemocněními.

#### Rozsah onemocnění u dospělých ve věku 50 let a starších

Incidence invazivního pneumokokového onemocnění (IPD) u dospělých se zvyšuje s věkem od 50 let, rizikovými faktory (jako jsou kouření a konzumace alkoholu) a s dalšími komorbiditami (tj. chronické kardiovaskulární onemocnění, chronická plicní onemocnění včetně astmatu, renální onemocnění, diabetes mellitus a chronická jaterní onemocnění včetně alkoholického jaterního onemocnění). Bakteriemická pneumonie, bakteriemie bez ložiska a meningitida jsou nejčastějšími projevy IPD u dospělých ve věku 50 let a starších. Podle údajů ze sledování mohou být pneumokokové sérotypy obsažené v přípravku Prevenar 13 zodpovědné za nejméně 50 až 76% (v závislosti na zemi) IPD u dospělých ve věku 50 let a starších. Přibližně 80% IPD u dospělých představuje bakteriemická pneumonie.

#### Klinické studie imunogenicity přípravku Prevenar 13 u kojenců a dětí

Protektivní účinnost přípravku Prevenar 13 proti IPD nebyla studována. Podle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo hodnocení potenciální účinnosti proti IPD u kojenců a malých dětí založeno na porovnání imunitních odpovědí na sedm sérotypů společných pro přípravek Prevenar 13 a přípravek Prevenar, u nichž protektivní účinnost již byla prokázána. Současně byly měřeny imunitní odpovědi na přidanych 6 sérotypů.

#### Imunitní odpovědi u kojenců po základním očkování třemi dávkami

V mnoha evropských zemích a v USA byly provedeny klinické studie s použitím různých očkovacích schémat včetně dvou randomizovaných studií non-inferiority (v Německu při základním očkování ve 2, 3, 4 měsících [006] a v USA při základním očkování ve 2, 4, 6 měsících [004]). V těchto dvou studiích byly porovnávány pneumokokové imunitní odpovědi pomocí sady kritérií non-inferiority

včetně porovnání procenta subjektů, které měli měsíc po základním očkování koncentrace sérotypově specifických anti-polysacharidů IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  a dále byly porovnány geometrické průměry koncentrací IgG (ELISA GMC) a titry funkčních protilátek (OPA) u subjektů očkovaných přípravkem Prevenar 13 a přípravkem Prevenar. U šesti přidaných sérotypů byly tyto hodnoty porovnány s nejnižší odpovědí ze všech sedmi společných sérotypů u subjektů očkovaných přípravkem Prevenar.

Výsledky porovnání non-inferiority imunitní odpovědi ve studii 006, založené na porovnání poměru kojenců, u nichž se dosáhlo koncentrace IgG anti-polysacharidu  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky ve studii 004 byly podobné. Non-inferiorita přípravku Prevenar 13 (dolní limit 95% CI pro rozdíl v procentech odpovídajících subjektů mezi skupinami byl  $> -10\%$  při  $0,35$   $\mu\text{g/ml}$ ) byla demonstrována u všech 7 společných sérotypů, kromě sérotypu 6B ve studii 006 a sérotypů 6B a 9V ve studii 004, které chyběly kvůli nízkým hodnotám. U všech sedmi společných sérotypů bylo dosaženo předem definovaných kritérií non-inferiority pro IgG ELISA GMC. Přípravek Prevenar 13 prokázal u 7 společných sérotypů srovnatelné, avšak mírně nižší hladiny protilátek než přípravek Prevenar. Klinický význam těchto rozdílů není znám.

Non-inferiorita byla prokázána u 6 dodatečných sérotypů v závislosti na podílu kojenců, u nichž se dosáhlo koncentrace protilátek  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  a srovnání s výsledky IgG ELISA GMC ve studii 006 a byla prokázána u 5 ze 6 sérotypů s výjimkou sérotypu 3 ve studii 004. Pro sérotyp 3 byl procentní podíl příjemců přípravku Prevenar 13 se sérovým IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  98,2 % (studie 006) a 63,5 % (studie 004).

<b>Tabulka 1: Porovnání podílu subjektů, u nichž se dosáhlo koncentrace protilátek na antikapsulární polysacharidy pneumokoků IgG <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> po 3. dávce základního očkování kojenců – Studie 006</b>			
<b>Sérotypy</b>	<b>Prevenar 13 % (N=282-285)</b>	<b>7valentní Prevenar % (n=277-279)</b>	<b>Rozdíl (95% CI)</b>
<b>Sérotypy 7valentního přípravku Prevenar</b>			
4	98,2	98,2	0,0 (-2,5, 2,6)
6B	77,5	87,1	-9,6 (-16,0, -3,3)
9V	98,6	96,4	2,2 (-0,4, 5,2)
14	98,9	97,5	1,5 (-0,9, 4,1)
18C	97,2	98,6	-1,4 (-4,2, 1,2)
19F	95,8	96,0	-0,3 (-3,8, 3,3)
23F	88,7	89,5	-0,8 (-6,0, 4,5)
<b>Dodatečné sérotypy v přípravku Prevenar 13</b>			
1	96,1	87,1	9,1 (4,5, 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0, 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8, 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3, 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4, 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3, 16,8)
*Ze sérotypů obsažených v přípravku Prevenar měl ve studii 006 nejnižší procento odpovědi sérotyp 6B (87,1%)			

Ve studiích 004 a 006 vytvořil přípravek Prevenar 13 funkční protilátky na všech 13 sérotypů obsažených ve vakcíně. Nebylo rozdílů mezi skupinami v proporcí subjektů s titry OPA  $\geq 1:8$  u 7 společných sérotypů. Ve studiích 006 a 004 dosáhlo titru OPA  $\geq 1:8$  jeden měsíc po základním očkování u všech 7 společných sérotypů  $> 96\%$ , resp.  $> 90\%$  příjemců očkovaných přípravkem Prevenar 13.

Ve studiích 004/006 dosáhlo titru OPA  $\geq 1:8$  jeden měsíc po základním očkování přípravkem Prevenar 13 všech 6 přidaných sérotypů v rozmezí četnosti od 91,4% do 100% všech očkovaných jedinců.

Střední geometrické titry funkčních protilátek (OPA) u sérotypů 1, 3 a 5 byly nižší, než titry všech ostatních přidaných sérotypů; klinický význam tohoto pozorování pro protektivní účinnost není znám.

#### Imunitní odpovědi po základním očkování dvěma dávkami u kojenců

Imunogenicitu po dvou dávkách základní série u kojenců byla dokumentována ve čtyřech studiích. Podíl kojenců, kteří dosáhli IgG koncentrace pneumokokových antikapsulárních polysacharidů  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  jeden měsíc po druhé dávce, se pohyboval mezi 79,6% až 98,5% u 11 ze 13 sérotypů obsažených ve vakcíně. Nižší podíly kojenců dosáhly této prahové koncentrace protilátek na sérotypy 6B (27,9% až 57,3%) a 23F (55,8 % až 68,1%) ve všech studiích s režimem podávání ve 2. a 4. měsíci v porovnání s 58,4% u sérotypu 6B a 68,6% u sérotypu 23F ve studiích s režimem podávání ve 3. a 5. měsíci. Po přeočkování byly imunitní odpovědi všech sérotypů včetně 6B a 23F konzistentní s adekvátními odpověďmi po základním očkování dvěma dávkami. V klinické studii ve Velké Británii byly odpovědi funkčních protilátek (OPA) po základním očkování ve věku 2 a 4 měsíce a po přeočkování ve věku 12 měsíců porovnatelné pro všechny sérotypy včetně 6B a 23F v obou ramenech studie, tj. po podávání přípravku Prevenar a přípravku Prevenar 13. U příjemců očkování přípravkem Prevenar 13 byl podíl reagujících jedinců s titry OPA  $\geq 1:8$  po základním očkování kojenců minimálně 87%, a po přeočkování minimálně 93%. Střední geometrické titry funkčních protilátek (OPA) u sérotypů 1, 3 a 5 byly nižší, než titry všech ostatních přidaných sérotypů; klinický význam tohoto pozorování není znám.

#### Odpovědi na přeočkování po základním očkování dvěma dávkami a třemi dávkami u kojenců

Po přeočkování se hladiny protilátek u všech 13 sérotypů zvýšily v porovnání s koncentracemi před přeočkováním. Po přeočkování byly u 12 sérotypů koncentrace protilátek vyšší než po základním očkování kojenců. Tato pozorování jsou konzistentní s adekvátním „primingem“ (vyvoláním imunologické paměti). Imunitní odpověď pro sérotyp 3 nebyla po přeočkování zvýšena nad hladiny pozorované po očkování provedeném u kojenců; klinická relevance tohoto pozorování ohledně indukce imunitní paměti na sérotyp 3 není známa.

Protilátkové odpovědi po přeočkování kojenců po základním očkování dvěma dávkami nebo třemi dávkami byly porovnatelné u všech 13 sérotypů vakcíny.

Odpovídající zrychlené (catch-up) imunizační schéma (popsané v bodu 4.2) u dětí ve věku 7 měsíců až 5 let vedlo u všech 13 sérotypů k hladinám protilátek antikapsulárních polysacharidů IgG, které byly přinejmenším srovnatelné s hladinami po základním očkování kojenců třemi dávkami.

Přetrvávání protilátek a imunologická paměť byly hodnoceny ve studii u zdravých dětí, kterým byla aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13 nejméně 2 roky poté, kdy byly dříve očkovány buď 4 dávkami přípravku Prevenar, 3 dávkami základní očkovací série přípravku Prevenar u kojenců, následovaná očkováním přípravkem Prevenar 13 ve věku 12 měsíců nebo 4 dávkami přípravku Prevenar 13.

Jedna dávka přípravku Prevenar 13 u dětí ve věku přibližně 3,4 roky bez ohledu na předchozí průběh očkování přípravkem Prevenar nebo přípravkem Prevenar 13 vyvolala robustní protilátkovou odpověď jak u 7 společných sérotypů, tak u 6 přidaných sérotypů přípravku Prevenar 13.

Údaje ze sledování (surveillance) pneumokokových onemocnění po zavedení sedmivalentního přípravku Prevenar v roce 2000 neprokázaly, že by imunita získaná po očkování přípravkem Prevenar u kojenců časem poklesla.

#### *Děti (ve věku 12-59 měsíců) kompletně imunizované přípravkem Prevenar (7valentní)*

Po podání jedné dávky přípravku Prevenar 13 dětem (ve věku 12-59 měsíců), které byly imunizovány kompletním schématem přípravku Prevenar (7valentní) (buď 2 nebo 3 dávkami základního očkování

plus přeočkování), byl podíl těch, které dosáhly sérových hladin IgG  $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$  a OPA titrů  $\geq 1:8$ , alespoň 90 %. Nicméně 3 (sérotypy 1, 5 a 6A) z 6 přidaných sérotypů vykázaly nižší IgG GMC a OPA GMT ve srovnání s dětmi, kterým byla dříve aplikována alespoň jedna dávka přípravku Prevenar 13. Klinický význam nižších GMCs a GMT není v současné době znám.

#### Dříve neočkované děti (ve věku 12 – 23 měsíců)

Studie neočkovaných dětí (ve věku 12 – 23 měsíců) přípravkem Prevenar (7valentní) prokázala, že jsou potřebné 2 dávky k dosažení sérové koncentrace IgG u 6B a 23F podobné těm, které byly vyvolány 3 dávkami základní očkovací série u kojenců.

#### Děti a dospívající ve věku 5 – 17 let

V otevřené studii u 592 zdravých dětí a dospívajících včetně těch, které mají astma (17,4%) a mohou být predisponováni k pneumokokovým infekcím, vyvolal přípravek Prevenar 13 imunitní odpověď na všech 13 sérotypů. Jedna dávka přípravku Prevenar 13 byla podána dětem ve věku 5 – 10 let, které byly dříve imunizované alespoň jednou dávkou přípravku Prevenar, a dětem a dospívajícím ve věku 10 – 17 let, které nebyly dříve nikdy očkovány pneumokokovou vakcínou.

V obou skupinách, u dětí ve věku 5 – 10 let a u dětí a dospívajících ve věku 10 – 17 let byla imunitní odpověď na přípravek Prevenar 13 non-inferiorní ve srovnání s přípravkem Prevenar vůči 7 společným sérotypům a ve srovnání s přípravkem Prevenar 13 vůči 6 dalším sérotypům při porovnání s imunitní odpovědí po čtvrté dávce u kojenců očkovaných ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců, měřeno pomocí sérových IgG.

U dětí a dospívajících ve věku 10 – 17 let byly OPA GMT 1 měsíc po vakcinaci noninferiorní vůči OPA GMT u skupiny ve věku 5 – 10 let u 12 ze 13 sérotypů (mimo sérotyp 3).

#### Imunitní odpovědi po subkutánním podání

Subkutánní podání přípravku Prevenar 13 bylo hodnoceno ve studii bez komparátorů u 185 zdravých japonských kojenců a dětí, kterým byly aplikovány 4 dávky ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců. Studie prokázala, že bezpečnost a imunogenicita byly obecně srovnatelné s pozorováními ve studiích s intramuskulární aplikací.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Prevenar 13 u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u pneumokokových onemocnění (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

#### Vliv na nazofaryngeální nosičství

Změny v nazofaryngeálním nosičství (NP) pneumokokových sérotypů po zavedení přípravku Prevenar (7valentní) a následně přípravku Prevenar 13 byly hodnoceny v surveillanci studii sledující děti s akutními otitidami ve Francii. Přípravek Prevenar 13 významně snížil celkové NP nosičství 6 dodatečných sérotypů (a sérotypu 6C) a taktéž NP nosičství sérotypů 6C, 7F, 19A jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar. Snížení nosičství bylo také zaznamenáno u sérotypu 3 (2,5% vs. 1,1%;  $p=0,1$ ). Nosičství sérotypů 1 a 5 nebylo pozorováno.

Účinnost pneumokokové konjugované vakcíny na nazofaryngeální nosičství byla studována v randomizované dvojitě zaslepené studii, ve které byli kojenci očkováni přípravkem Prevenar 13 nebo přípravkem Prevenar (7valentní) ve věku 2, 4, 6 a 12 měsíců v Izraeli. Přípravek Prevenar 13 významně snížil celkový počet nově zjištěných NP akvizic 6 dodatečnými sérotypy (a sérotypem 6C) a sérotypy 1, 6A, 6C, 7F, 19A jednotlivě v porovnání s přípravkem Prevenar. Snížení u sérotypu 3 nebylo zaznamenáno a u sérotypu 5 byla kolonizace příliš vzácná, aby se mohl posoudit vliv. U 6 ze 7

zbyvajících společných sérotypů byla pozorována podobná míra NP akvizice u obou očkováných skupin; signifikantní snížení bylo pozorováno u sérotypu 19F.

#### Protektivní účinnost přípravku Prevenar (7valentní vakcína) u kojenců a dětí

Účinnost 7valentní vakcíny Prevenar byla hodnocena ve dvou hlavních studiích - ve studii „Northern California Kaiser Permanente“ (NCKP) a ve studii „Finnish Otitis Media“ (FinOM). Obě studie byly randomizované dvojitě zaslepené aktivně kontrolované, kde byli kojenci randomizováni a dostávali buď přípravek Prevenar nebo kontrolní vakcínu (NCKP, vakcína proti meningitidě, vyvolané sérotypy skupiny C, konjugovaná s CRM [MnCC]; FinOM, vakcína proti hepatitidě B) v sérii sestávající ze čtyř dávek podaných ve věku 2, 4, 6 a 12-15 měsíců. Výsledky účinnosti z těchto studií (pro invazivní pneumokoková onemocnění, pneumonii a akutní otitis media) jsou prezentovány v následující tabulce (Tabulka 2).

<b>Tabulka 2: Souhrn účinnosti 7valentního přípravku Prevenar<sup>1</sup></b>			
<b>Test</b>	<b>N</b>	<b>VE<sup>2</sup></b>	<b>95% CI</b>
NCKP: Sérotypy proti IPD <sup>3</sup> v očkovací látce	30,258	97%	85, 100
NCKP: Klinická pneumonie s Rtg nálezem na hrudníku	23,746	35%	4,56
NCKP: Akutní otitis media (AOM) <sup>4</sup>	23,746		
Epizody celkem		7%	4,10
Rekurentní AOM (3 epizody za 6 měsíců nebo 4 epizody za 1 rok)		9%	3,15
Rekurentní AOM (5 epizod za 6 měsíců nebo 6 epizod za 1 rok)		23%	7,36
Zavedení tympanostomických trubiček		20%	2,35
FinOM: AOM	1,662		
Epizody celkem		6%	-4, 16
Všechny pneumokokové AOM		34%	21, 45
AOM vyvolané sérotypy obsaženými ve vakcíně		57%	44, 67
<sup>1</sup> Podle protokolu			
<sup>2</sup> Účinnost vakcíny			
<sup>3</sup> Říjen 1995 až 20. duben 1999			
<sup>4</sup> Říjen 1995 až 30. duben 1998			

#### Účinnost přípravku Prevenar (7valentní)

Účinnost (přímý i nepřímý účinek) 7valentní vakcíny Prevenar proti pneumokokovým onemocněním byla hodnocena v základních imunizačních schématech kojenců třemi a dvěma dávkami vždy s následným přeočkováním (Tabulka 3). Po následujícím širokém používání přípravku Prevenar došlo ke konzistentnímu a podstatnému snížení incidence případů IPD. V některých zemích byla hlášena zvýšená incidence případů IPD, vyvolaných sérotypy neobsaženými v přípravku Prevenar, jako např. 1, 7F a 19A. Surveillance bude pokračovat s přípravkem Prevenar 13, a tak se informace v této tabulce mohou změnit po aktualizaci údajů jednotlivých zemí.

Ve Velké Británii byla odhadovaná sérotypově specifická účinnost pro očkování 2 dávkami ve věku do 1 roku při použití screeningové metody 66 % (-29, 91 %) pro sérotyp 6B, a 100 % (25, 100 %) pro sérotyp 23F.

<b>Tabulka 3. Souhrn účinností 7valentního přípravku Prevenar proti invazivním pneumokokovým onemocněním</b>			
<b>Země (rok zavedení)</b>	<b>Doporučené schéma</b>	<b>Pokles nemocnosti (%)</b>	<b>95% CI</b>
Velká Británie (Anglie & Wales) <sup>1</sup> (2006)	2., 4., + 13. měsíc	Sérotypy obsažené ve vakcíně: Dvě dávky ve věku do 1 roku: 85%	49, 95%
USA (2000)	2., 4., 6., + 12.-15.		

Děti < 5 <sup>2</sup>	měsíc	Sérotypy obsažené ve vakcíně: 98% Všechny sérotypy: 77%	97, 99% 73, 79%
Osoby ≥ 65 <sup>3</sup>		Sérotypy obsažené ve vakcíně: 76% Všechny sérotypy: 38%	NA NA
Kanada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)	2., 4., + 12. měsíc	Všechny sérotypy: 73% <u>Sérotypy obsažené ve vakcíně:</u> Série 2 dávek kojencům: 99% Úplné schéma: 100%	NA 92, 100% 82, 100%
<sup>1</sup> Děti < 2 roky. Vypočítaná účinnost vakcíny k červnu 2008 (Broome metoda). <sup>2</sup> 2005 údaje. <sup>3</sup> 2004 údaje. <sup>4</sup> Děti < 5 let. Leden 2005 až prosinec 2007. Dosud není k dispozici účinnost pro úplné rutinní schéma očkování 2+1.			

Od zavedení přípravku Prevenar do národního imunizačního programu ve schématu 3+1 byla také sledována jeho účinnost proti akutní otitis media (AOM) a pneumonii. V retrospektivním vyhodnocení rozsáhlé databáze pojišťovny v USA u dětí do 2 let byly návštěvy kvůli AOM redukovány o 42,7% (95% CI, 42,4-43,1%), a preskripce na AOM o 41,9% v porovnání s hodnotami před uvedením na trh (2004 vs. 1997-99). V podobné analýze byly pro všechny případy pneumonie hospitalizace sníženy o 52,4% a ambulantní návštěvy o 41,1%. Pro specificky identifikované případy pneumokokové pneumonie u dětí do 2 let bylo pozorováno snížení hospitalizací o 57,6% a ambulantních návštěv o 46,9% v porovnání s hodnotami před uvedením na trh (2004 vs. 1997-99). Třebaže z observačních analýz tohoto typu nelze vyvodit přímou kauzální účinnost, tyto nálezy svědčí o tom, že přípravek Prevenar hraje důležitou roli při snižování zátěže slizničních onemocnění (AOM a pneumonie) v cílové populaci.

#### Další údaje o imunogenicitě přípravku Prevenar (7valentního): děti se srpkovitou anémií

Imunogenicitu přípravku Prevenar byla zjišťována v otevřené multicentrické studii u 49 kojenců se srpkovitou anémií. Děti byly očkovány přípravkem Prevenar (od věku dvou měsíců 3 dávkami s odstupem jednoho měsíce) a 46 z těchto dětí dostalo také 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu ve věku 15 – 18 měsíců. Po základním očkování mělo 95,6% subjektů hladiny protilátek proti všem sedmi sérotypům obsaženým v přípravku Prevenar minimálně 0,35 µg/ml. Po očkování polysacharidovou vakcínou bylo pozorováno signifikantní zvýšení koncentrací protilátek proti všem sedmi sérotypům, což svědčí o dobře zavedené imunologické paměti.

#### Studie imunogenicity u dospělých ve věku 50 let a starších

U dospělých nebyl definován protektivní práh koncentrace specifických IgG protilátek vázajících sérotypově specifické polysacharidy pneumokoku. Ve všech stěžejních klinických studiích bylo jako náhradní kritérium ke zhodnocení potenciální účinnosti proti invazivnímu pneumokokovému onemocnění a proti pneumonii použita sérotypově specifická opsonofagocytární assay (OPA). Byly vypočítány střední geometrické titry OPA (GMT) měřené 1 měsíc po očkování. Titry OPA jsou vyjádřeny jako reciproční hodnota nejvyššího ředění séra, které snižuje přežití pneumokoků nejméně o 50%.

Stěžejní klinické studie přípravku Prevenar 13 byly navrženy tak, aby prokázaly, že funkční protilátková odpověď OPA pro 13 sérotypů je rovnocenná a pro některé sérotypy lepší ve srovnání s licenovanou 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou u 12 společných sérotypů [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] jeden měsíc po aplikaci vakcíny. Odpověď na sérotyp 6A, který je unikátní pro Prevenar 13, byla zhodnocena prokázáním 4násobného zvýšení specifických titerů OPA ve srovnání s hodnotami před očkováním.

Pět klinických studií, které hodnotily imunogenicitu přípravku Prevenar 13 u různých věkových skupin v rozmezí od 50-95 let, bylo provedeno v Evropě a v USA. Klinické studie přípravku Prevenar 13 poskytují údaje o imunogenicitě u dospělých ve věku 50 let a starších, včetně dospělých ve věku 65 let a starších, kteří byli dříve očkovaní jednou nebo více dávkami 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny, a to 5 let před zařazením do studie. Každá klinická studie zahrnovala zdravé dospělé a imunokompetentní dospělé se stabilním základním onemocněním, o kterém bylo známo, že je predispozicí k pneumokokovým infekcím (tj. chronická kardiovaskulární onemocnění, chronické plicní onemocnění, včetně astmatu, renální onemocnění a diabetes mellitus, chronické onemocnění jater, včetně alkoholického onemocnění jater) a dospělí s rizikovými faktory, jako jsou kouření a nadměrné užívání alkoholu.

Imunogenicitu a bezpečnost přípravku Prevenar 13 byla prokázána u dospělých ve věku 50 let a starších včetně těch, kteří byli dříve očkovaní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

*Dospělí, kteří nebyli dříve očkovaní 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou*

V přímé (head-to head) srovnávací klinické studii provedené u dospělých ve věku 60-64 let byla subjektům aplikována jedna dávka buď přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína. Ve stejné studii byla jiné skupině dospělých ve věku 50-59 let aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13.

Tabulka 4 porovnává OPA GMT 1 měsíc po aplikaci osobám ve věku 60-64 let, kterým byla podána jedna dávka přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína a osobám ve věku 50-59 let, kterým byla podána jedna dávka přípravku Prevenar 13.

**Tabulka 4: OPA GMT u dospělých ve věku 60-64 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPSV23) a u dospělých ve věku 50-59 let, kterým byl aplikován přípravek Prevenar 13<sup>a,b,c</sup>**

Sérotyp	Prevenar 13	Prevenar 13	PPSV23	Prevenar 13		Prevenar 13 versus	
	50-59 let N=350-384	60-64 let N=359-404	60-64 let N=367-402	50-59 let versus 60-64 let	PPSV23, 60-64 let		
	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(95% CI)
1	200	146	104	1.4	(1.08, 1.73)	1.4	(1.10, 1.78)
3	91	93	85	1.0	(0.81, 1.19)	1.1	(0.90, 1.32)
4	2833	2062	1295	1.4	(1.07, 1.77)	1.6	(1.19, 2.13)
5	269	199	162	1.4	(1.01, 1.80)	1.2	(0.93, 1.62)
6A <sup>†</sup>	4328	2593	213	1.7	(1.30, 2.15)	12.1	(8.63, 17.08)
6B	3212	1984	788	1.6	(1.24, 2.12)	2.5	(1.82, 3.48)
7F	1520	1120	405	1.4	(1.03, 1.79)	2.8	(1.98, 3.87)
9V	1726	1164	407	1.5	(1.11, 1.98)	2.9	(2.00, 4.08)
14	957	612	692	1.6	(1.16, 2.12)	0.9	(0.64, 1.21)
18C	1939	1726	925	1.1	(0.86, 1.47)	1.9	(1.39, 2.51)
19A	956	682	352	1.4	(1.16, 1.69)	1.9	(1.56, 2.41)
19F	599	517	539	1.2	(0.87, 1.54)	1.0	(0.72, 1.28)
23F	494	375	72	1.3	(0.94, 1.84)	5.2	(3.67, 7.33)

<sup>a</sup>Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2 stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5<sup>a</sup>.

<sup>b</sup> Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2 stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.

<sup>c</sup> Pro sérotyp 6A, který je unikátní pro přípravek Prevenar 13, statisticky signifikantně vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2 stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 2.

U dospělých ve věku 60-64 let byly OPA GMT přípravku Prevenar 13 rovnocenné s OPA GMT stanovenými pro 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu pro 12 sérotypů společných pro obě vakcíny. Pro 9 sérotypů byly titry OPA statisticky signifikantně vyšší u osob očkovaných přípravkem Prevenar 13.

U dospělých ve věku 50-59 let byly OPA GMT pro všech 13 sérotypů rovnocenné k odpovědi na přípravek Prevenar 13 u dospělých ve věku 60-64 let. Pro 9 sérotypů dospělí ve skupině 50-59 let vykazovali statisticky signifikantně vyšší odpovědi než dospělí ve věku 60-64 let.

U všech dospělých  $\geq 50$  let, kterým byla aplikována jedna dávka přípravku Prevenar 13, byly titry OPA u sérotypu 6A signifikantně vyšší než u dospělých  $\geq 60$  let, kterým byla aplikována jedna dávka 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty:

	Výchozí hodnoty OPA GMT	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí ve věku 50-59 let, kteří nebyli dříve očkováni 23 valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 45	20 až 1234
Dospělí ve věku 60-64 let, kteří nebyli dříve očkováni 23 valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou	5 až 37	19 až 733

*Dospělí, kteří byli dříve očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou*

Imunitní odpovědi přípravku Prevenar 13 a 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny byly porovnány v přímé srovnávací klinické studii u dospělých ve věku  $\geq 70$  let, kterým byla aplikována jedna dávka pneumokokové polysacharidové vakcíny nejméně 5 let před očkováním v rámci studie.

Tabulka 5 porovnává OPA GMT 1 měsíc po aplikaci dávky u dospělých očkových pneumokokovou polysacharidovou vakcínou ve věku  $\geq 70$  let, kterým byla podána jedna dávka buď přípravku Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína.

<b>Tabulka 5- OPA GMT u dospělých očkových pneumokokovou polysacharidovou vakcínou ve věku <math>\geq 70</math>, kterým byl aplikován buď přípravek Prevenar 13 nebo 23valentní pneumokoková polysacharidová vakcína (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b>				
	<b>Prevenar 13 N=400-426</b>	<b>PPSV23 N=395-445</b>	<b>Titry OPA GMT přípravku Prevenar 13 versus PPSV23</b>	
<b>Sérotyp</b>	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(95% CI)
1	81	55	1.5	(1.17, 1.88)
3	55	49	1.1	(0.91, 1.35)
4	545	203	2.7	(1.93, 3.74)
5	72	36	2.0	(1.55, 2.63)
6A <sup>†</sup>	903	94	9.6	(7.00, 13.26)
6B	1261	417	3.0	(2.21, 4.13)
7F	245	160	1.5	(1.07, 2.18)
9V	181	90	2.0	(1.36, 2.97)
14	280	285	1.0	(0.73, 1.33)
18C	907	481	1.9	(1.42, 2.50)
19A	354	200	1.8	(1.43, 2.20)
19F	333	214	1.6	(1.17, 2.06)
23F	158	43	3.7	(2.69, 5.09)

<sup>a</sup>Rovnocennost byla definována jako dolní limit 2 stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 0,5<sup>a</sup>.

<sup>b</sup> Statisticky signifikantní vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2 stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 1.

<sup>c</sup> Pro sérotyp 6A, který je unikátní pro přípravek Prevenar 13, statisticky signifikantně vyšší odpověď byla definována jako spodní hranice 2 stranného 95% CI pro GMR, které bylo vyšší než 2.

U dospělých očkových pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně 5 let před klinickou studií, byly OPA GMT přípravku Prevenar 13 rovnocenné k odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu pro celkem 12 sérotypů. V této studii byly navíc prokázány statisticky signifikantně vyšší OPA GMT pro celkem 10 z 12 sérotypů. Imunitní odpovědi na sérotyp 6A byly statisticky signifikantně vyšší po očkování přípravkem Prevenar 13 než po očkování 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou.

Jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13 u dospělých ve věku 70 let a starších, kteří byli očkováni 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně 5 let před vstupem do studie, se titry OPA snížily ve srovnání s hodnotami jeden měsíc po očkování, avšak titry OPA pro všechny sérotypy zůstaly vyšší než výchozí hodnoty:

	Hodnoty OPA GMT při vstupu	Hodnoty OPA GMT jeden rok po očkování přípravkem Prevenar 13
Dospělí $\geq$ 70 let očkováni 23 valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou nejméně před 5 lety	9 až 122	18 až 381

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Hodnocení farmakokinetických vlastností není u vakcín vyžadováno.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje přípravku Prevenar 13, získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po jedné dávce a po opakovaném podávání, místní snášenlivosti a reprodukční a vývojové toxicity, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný  
Kyselina jantarová  
Polysorbát 80  
Voda na injekci

Pomocné látky, viz bod 2.

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek Prevenar 13 je stabilní při teplotách do 25°C po dobu 4 dnů. Na konci této doby má být přípravek Prevenar 13 použit nebo zlikvidován. Tyto údaje slouží jako návod pro zdravotnické pracovníky v případě dočasných teplotních odchylek.

### 6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s pístovou zátkou (bezlatexová chlorobutylová pryž) a ochranným krytem hrotu (bezlatexová izoprenová bromobutylová pryž).

Velikost balení: 1 a 10, s injekční jehlou nebo bez ní, a vícedávkové balení sestávající z 5 balení každé obsahující 10 předplněných injekčních stříkaček s jehlou nebo bez jehly.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Při uchovávání je možno pozorovat bílou usazeninu a čirý supernatant.

Vakcína má být před podáním dobře protřepána až do vzniku bílé homogenní suspenze před vytlačení vzduchu u injekční stříkačky a má být vizuálně zkontrolována na přítomnost cizích částic a/nebo změnu fyzikálního vzhledu. Nepodávejte vakcínu, pokud obsah vypadá jinak.

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Velká Británie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. prosince 2009

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

**20. 12. 2012**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>