

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Превенар 13 суспензија за инјектирање

Пневмококна полисахаридна конјугирана вакцина (13-валентна, атсорбирана)

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 доза (0,5 ml) содржи:

Пневмококен полисахарид серотип 1 ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 3 ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 4 ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 5 ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 6A ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 6B ¹	4,4 µg
Пневмококен полисахарид серотип 7F ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 9V ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 14 ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 18C ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 19A ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 19F ¹	2,2 µg
Пневмококен полисахарид серотип 23F ¹	2,2 µg

¹Конјугиран за носечкиот протеин CRM₁₉₇ и атсорбиран од алуминиум фосфат (0,125 mg алуминиум).

Експциенти со познат ефект

За комплетната листа на експциентите видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Суспензија за инјектирање.

Вакцината претставува бела хомогена суспензија.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Активна имунизација за превенција од инвазивна болест, пневмонија и од акутен отитис медија предизвикан од *Streptococcus pneumoniae* кај доенчиња, кај деца и кај адолесценти на возраст од 6 недели до 17 години.

Активна имунизација за превенција од инвазивна болест и пневмонија предизвикана од *Streptococcus pneumoniae* кај возрасни на возраст ≥ 18 години и постари лица.



Видете ги деловите 4.4 и 5.1 за информации за заштита од специфични пневмококни серотипови.

Употребата на Превенар 13 треба да биде детерминирана врз основа на официјални препораки, земајќи го предвид ризикот на инвазивната болест и пневмонијата кај различни возрастни групи, веќе постоечките коморбидитети, како и варијабилноста на епидемиологијата на серотиповите во различни географски области.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Распоредот за имунизација за Превенар 13 треба да биде базиран на официјални препораки.

Дозирање

Доенчиња и деца на возраст од 6 недели до 5 години

Се препорачува доенчињата што примиле прва доза Превенар 13 да го комплетираат целиот циклус на вакцинација со Превенар 13.

Доенчиња на возраст од 6 недели до 6 месеци

Примарна имунизација со три дози

Препорачаната серија за имунизација се состои од 4 дози, секоја од 0,5 ml. Примарната имунизација за доенчиња се состои од три дози, првата доза вообичаено се дава на возраст од 2 месеци и во интервал од најмалку 1 месец меѓу дозите. Првата доза може најрано да се даде на возраст од 6 недели. Четвртата (бустер) доза се препорачува да се даде на возраст помеѓу 11 и 15 месеци.

Примарна имунизација со две дози

Алтернативно, кога Превенар 13 е даден како дел од рутинска програма за имунизација на доенчињата, може да биде дадена серија составена од три дози, секоја од 0,5 ml. Првата доза може да се даде на возраст од 2 месеци, а втора доза 2 месеци подоцна. Третата (бустер) доза се препорачува да се даде на возраст помеѓу 11 и 15 месеци (видете го делот 5.1).

Предвремено родени доенчиња (< 37 гестациска недела)

Кај предвремено родените доенчиња препорачаната серија за имунизација се состои од четири дози, секоја од 0,5 ml. Примарната имунизација за доенчиња се состои од три дози, при што првата доза се дава на возраст од 2 месеци и на интервал од најмалку 1 месец помеѓу дозите. Првата доза може најрано да се даде на возраст од 6 недели. Четвртата (бустер) доза се препорачува да се даде на возраст помеѓу 11 и 15 месеци (видете ги деловите 4.4 и 5.1).

Невакцинирани доенчиња и деца на возраст ≥ 7 месеци

Доенчиња на возраст од 7 до 11 месеци

Две дози, секоја од 0,5 ml, во интервал од најмалку еден месец помеѓу дозите. Третата доза се препорачува да се даде во втората година од животот.

Деца на возраст од 12 до 23 месеци

Две дози, секоја од 0,5 ml, во интервал од најмалку два месеци помеѓу дозите.

Деца и адолесценти на возраст од 2 до 17 години

Една еднакратна доза од 0,5 ml.



Распоред за вакцинирање со Превенар 13 кај доенчиња и кај деца претходно вакцинирани со Превенар (7-валентен) (*Streptococcus pneumoniae* – серотипови 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F и 23F)
Превенар 13 ги содржи истите 7 серотипови вклучени во Превенар, користејќи го истиот носечки протеин CRM₁₉₇.

Доенчињата и децата што започнале имунизација со Превенар може да се префрлат на Превенар 13 во кое било време од распоредот.

Мали деца (12 – 59 месеци) комплетно имунизирани со Превенар (7-валентен)

Мали деца, за кои се смета дека се комплетно имунизирани со Превенар (7-валентен), треба да примат една доза од 0,5 ml Превенар 13 за да се создаде имунолошки одговор кон шесте дополнителни серотипови. Оваа доза Превенар 13 треба да се прими најмалку 8 недели од последната доза Превенар (7-валентен) (видете го делот 5.1).

Деца и адолесценти на возраст од 5 до 17 години

Децата на возраст од 5 до 17 години може да примат единична доза Превенар 13 ако претходно биле вакцинирани со една или со повеќе дози Превенар. Оваа доза Превенар 13 треба да се даде најмалку 8 недели по последната доза Превенар (7-валентен) (видете го делот 5.1).

Возрасни на возраст ≥ 18 години и постари лица

Една еднократна доза.

Потребата за ревакцинација со дополнителна доза Превенар 13 не е утврдена.

Независно од претходниот пневмококен вакцинален статус, ако употребата на 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина се смета за соодветна, прво треба да се даде Превенар 13 (видете ги деловите 4.5 и 5.1).

Посебни популации

Индивидуите коишто имаат веќе постоечки заболувања имаат предиспозиција да развијат инвазивна пневмококна болест (како што се болест на српестите клетки или ХИВ-инфекција), вклучително и оние коишто претходно биле вакцинирани со една или со повеќе дози на 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина и тие можат да примат најмалку една доза Превенар 13 (видете го делот 5.1).

Кај лицата со трансплантација на хематопоеетски матични клетки (HSCT) препорачаната серија за имунизација се состои од 4 дози Превенар 13, секоја од 0,5 ml. Примарната имунизација се состои од три дози, при што првата доза се дава 3 до 6 месеци по HSCT и на интервал од најмалку 1 месец меѓу дозите. Четвртата (бустер) доза се препорачува да се даде 6 месеци по третата доза (видете го делот 5.1).

Метод на апликација

Вакцината треба да биде дадена со интрамускулна инјекција. Препорачани места за примање се антеролатералниот дел од бутната регија (musculus vastus lateralis) кај доенчиња или делтоидниот мускул на горниот дел од раката кај деца и кај возрасни.

4.3 Контраиндикации



Хиперсензитивност на активните супстанции, на некоја од помошните состојки наведени во делот 6.1 или на дифтеричниот токсин.

Како и другите вакцини така и примената на Превенар 13 треба да се одложи кај лица кои страдаат од акутно тешко фебрилно заболување. Но, присуството на мала инфекција, како настинка, не треба да резултира со одложување на вакцинацијата.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Превенар 13 не треба да се дава интраваскуларно.

Како и за сите други вакцини што се инјектираат, секогаш треба да има подготвено соодветен медицински третман и надзор во случај на редок анафилактичен настан за време на примањето на вакцината.

Оваа вакцина не би требало да се дава како интрамускулна инјекција кај лица со тромбоцитопенија или со друго нарушување на коагулацијата, коешто би било контраиндицирано за интрамускулно инјектирање. Но, може да се даде субкутано доколку потенцијалната корист јасно ги надминува ризиците (видете го делот 5.1).

Превенар 13 заштитува само од серотиповите на *Streptococcus pneumoniae* вклучени во вакцината и нема да обезбеди заштита од другите микроорганизми коишто предизвикуваат инвазивни заболувања, пневмонија или отитис медија. Како и другите вакцини и Превенар 13 можеби нема да ги заштити од пневмококна болест сите индивидуи коишто ја примиле вакцината. За најновите епидемиолошки информации во Вашата држава треба да се консултирате со соодветната национална организација.

Лица со нарушен имунолошки одговор, без разлика дали тоа се должи на употребата на имуносупресивна терапија, генетски дефект, ХИВ-инфекција или поради други причини, може да имаат намалено создавање антитела како одговор на активната имунизација.

Податоците за безбедноста и за имуногеноста се достапни за ограничен број лица со болест на српестите клетки, со ХИВ-инфекција или со трансплантација на хематопоеетски матични клетки (видете го делот 5.1). Нема достапни податоци за безбедноста и за имуногеноста на Превенар 13 кај индивидуи од други специфични имунокомпромитирани групи (на пр., лица со малигнитет или со нефротски синдром) и вакцинацијата кај овие групи треба да се земе предвид индивидуално.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, т.е. всушност е „без натриум“.

Доенчиња и деца на возраст од 6 недели до 5 години

Во клиничките студии, Превенар 13 овозможи имунолошки одговор на сите тринаесет серотипови вклучени во вакцината. Имунолошкиот одговор за серотипот 3 по дополнителната (бустер) доза не бил зголемен над нивоата, забележани по серија вакцинација кај доенчиња. Клиничкото значење на ова набљудување за индукцијата на имунолошката меморија за серотипот 3 не е познато (видете го делот 5.1).

Односот на лица кои создале функционални антитела (ОРА-титри $\geq 1:8$) за серотиповите 1, 3 и 9 бил висок. Сепак, ОРА-средните геометриски титри биле пониски од оние против секој од останатите дополнителни серотипови на вакцината. Клиничкото значење на ова набљудување за заштитната ефикасност не е познато (видете го делот 5.1).

Ограничени податоци покажаа дека Превенар 7-валентен (примарна имунизација со три дози) индуцира прифатлив имунолошки одговор кај доенчиња со српестоклеточна болест, со безбедносен профил сличен на оној набљудуван кај невисокоризични групи (видете го делот 5.1).

Деца помали од 2 години треба да се вакцинираат со Превенар 13 според шемата на вакцинација соодветна за возраста (видете го делот 4.2). Употребата на пневмококна конјугирана вакцина не ја заменува употребата на 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина кај деца ≥ 2 години со состојби (како што се српестоклеточна болест, аспленија, ХИВ-инфекција, хронично заболување или оние што се имунокомпромитирани) коишто ги изложуваат на повисок ризик за инвазивна болест, причинета од *Streptococcus pneumoniae*. Секогаш кога е препорачано, децата со ризик, коишто се ≥ 24 месеци и веќе примиле Превенар 13, треба да земат и 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина. Интервалот помеѓу 13-валентната пневмококна конјугирана вакцина (Превенар 13) и 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина не треба да биде помал од 8 недели. Нема достапни податоци за да покажат дали примањето на 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина кај деца, коишто не се или се претходно имунизирани со Превенар 13, може да резултира со послаб одговор кон понатамошните дози Превенар 13.

Потенцијалниот ризик од апнеја и потребата за респираторен мониторинг за 48 – 72 часа треба да се земе предвид кога се аплицира примарна имунизација во серии, кај предвремено родени деца (родени ≤ 28 гестациска недела) и особено за оние со претходна историја на недоразвиеност на респираторниот систем. Бидејќи користи од вакцинацијата е голема кај оваа група доенчиња, вакцинацијата не би требало да се одбие или да се одложи.

Од серотиповите на вакцината се очекува заштитата од отитис медија да биде послаба од заштитата од инвазивната болест. Поради тоа што отитис медија е предизвикана и од многу други организми, освен од пневмококните серотипови содржани во вакцината, заштитата при таа болест се очекува да биде слаба (видете го делот 5.1).

Кога Превенар 13 се дава истовремено со Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), стапката на фебрилни реакции е слична на онаа забележана при истовремена примена на Превенар (7-валентен) со Infanrix hexa (видете го делот 4.8). При истовремена употреба на Превенар 13 со Infanrix hexa забележана е зголемена стапка на пријавување конвулзии (со или без треска) и хипотонично-хипореактивни епизоди (ХХЕ) (видете го делот 4.8).

Антипиретичката терапија треба да започне според локалните водичи за третман на деца со конвулзии (грчеви) или со историја на фебрилни конвулзии и за сите деца коишто примиле Превенар 13 истовремено со вакцина против пертусис, што содржи цели клетки.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Доенчиња и деца на возраст од 6 недели до 5 години

Превенар 13 може да се дава истовремено со која било од следните вакцинални антигени, како моновалентна или како комбинирана вакцина: дифтерија, тетанус, пертусис – ацелуларна или со цели клетки за пертусис, *Haemophilus influenzae* – тип b, инактивиран полиомиелитис, хепатитис Б (видете го делот 4.4 за Infanrix hexa), менингококна серогрупа А, морбили, заушки, рубеола, варицела и вакцина против ротавирус.

Превенар 13, исто така, може да се дава на возраст помеѓу 12 – 23 месеци истовремено со полисахаридна вакцина против менингококи од серогрупите А, С, W и Y, конјугирани со токсин на тетанус кај деца, кај коишто била соодветно спроведена примарна вакцинација со Превенар 13 (согласно со локалните препораки).

Податоците од постмаркетиншката клиничка студија, проценувајќи го влијанието на профилактичката употреба на антипиретиците (ибупрофен и парацетамол) врз имунолошкиот одговор на Превенар 13, укажуваат на тоа дека примената на парацетамолот истовремено или во ист ден со вакцинацијата може да го намали имунолошкиот одговор кон Превенар 13 по имунизацијата кај доенчиња. Одговорите на бустер дозата, дадена на деца на возраст од 12 месеци, биле непроменети. Клиничкото значење на оваа опсервација не е познато.

Деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години

Во моментот нема достапни податоци за истовремена употреба со други вакцини.

Возрасни лица на возраст од 18 до 49 години

Нема достапни податоци за истовремена употреба со други вакцини.

Возрасни на возраст од 50 години и постари

Превенар 13 може да се даде истовремено со сезонската тривалентна неактивна вакцина против грип (TIV).

Во две студии, спроведени кај возрасни на возраст од 50 до 59 години и од 65 години и постари, било докажано дека Превенар 13 може да се дава истовремено со тривалентната неактивна вакцина против грип (TIV). Одговорите на сите три TIV-антигени биле споредливи, при самостојна употреба на TIV или при истовремена употреба со Превенар 13.

При истовремена употреба на Превенар 13 со TIV, имунолошкиот одговор кон Превенар 13 бил послаб во споредба со одговорот кога Превенар 13 бил даден сам, но немало долготрајно влијание врз нивоата на циркулирачките антитела.

Во трета студија со возрасни помеѓу 50 – 93 години било покажано дека Превенар 13 може да се дава истовремено со сезонската квадтивалентна инактивирана вакцина против грип (QIV). Имунолошките одговори на сите четири видови QIV биле неинфериорни кога Превенар 13 се давал истовремено со QIV, во споредба со тоа кога QIV се давала самостојно.

Имунолошките одговори на Превенар 13 биле неинфериорни кога Превенар 13 се давал истовремено со QIV, во споредба со тоа кога Превенар 13 се давал самостојно. Како и кај истовремената употреба со тривалентни вакцини, имунолошките одговори на некои пневмококни серотипови биле пониски кога двете вакцини се давале истовремено.

Истовремена употреба со други вакцини не е испитана.

Различни вакцини за инјектирање секогаш треба да се даваат на различни места препорачани за инјектирање.

Истовремената употреба на Превенар 13 и 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина не е проучена. Во клиничките студии кога Превенар 13 бил даден една година по 23-валентната



пневмококна полисахаридна вакцина, имунолошкиот одговор бил послаб за сите серотипови во однос на тоа кога Превенар 13 бил даден на лица кои претходно не биле вакцинирани со 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина. Клиничкото значење на ова не е познато.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Нема податоци за употребата на пневмококната 13-валентна конјугирана вакцина кај бремени жени. Затоа, употреба на Превенар 13 во текот на бременоста треба да се избегнува.

Доење

Не е познато дали пневмококната 13-валентна конјугирана вакцина се излачува во мајчиното млеко.

Плодност

Испитувања кај животни не укажуваат на директни или на индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (видете го делот 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Превенар 13 нема или има занемарливо влијание врз способноста за возење и за управување со машини. Но, некои од дејствата споменати во делот 4.8 „Несакани дејства“ може привремено да влијаат врз способноста за возење или за управување со машини.

4.8 Несакани дејства

Анализите на стапките на пријавување несакани дејства во постмаркетиншкиот период укажуваат на потенцијално зголемен ризик од појава на конвулзии со и без треска и на хипотонично-хипореактивни епизоди (ХХЕ) кога е направена споредба меѓу групите кај коишто била пријавена употреба на Превенар 13 со Infanrix hexa и групите кај коишто била пријавена употреба само на Превенар 13.

Несаканите реакции забележани во клиничките студии или од постмаркетиншкото искуство за сите возрасни групи се наведени во овој дел според органски системи и по редослед на намалување на фреквенцијата и на сериозноста. Фреквенцијата е дефинирана како: многу чести ($\geq 1/10$), чести (од $\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести (од $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), ретки (од $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($\leq 1/10\,000$), непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци).

Доенчиња и деца на возраст од 6 недели до 5 години

Безбедноста на вакцината била оценета во контролирани клинички студии, каде што 14.267 дози биле дадени на 4.429 здрави доенчиња на возраст од 6 недели за првата вакцинација и на возраст од 11 до 16 месеци за дополнителната (бустер) доза. Во сите студии кај доенчиња, Превенар 13 бил истовремено употребен со рутинска педијатриска вакцина (видете го делот 4.5).

Исто така, безбедноста била испитана и кај 354 претходно невакцинирани деца (на возраст од 7 месеци до 5 години).

Најчесто забележани несакани реакции кај деца на возраст од 6 недели до 5 години биле реакциите на местото на инјектирање на вакцината, треска, раздразливост, намален апетит и зголемена и/или намалена сонливост.

Во клиничката студија кај доенчиња вакцинирани на возраст од 2, 3 и од 4 месеци била пријавена покачена температура (треска) $\geq 38^{\circ}\text{C}$, со повисока стапка кај доенчиња коишто примиле Превенар (7-валентен) истовремено со Infanrix hexa (28,3 % до 42,3 %) отколку кај доенчиња коишто примале само Infanrix hexa (15,6 % до 23,1 %). По дополнителната (бустер) доза дадена на доенчиња на возраст од 12 до 15 месеци била пријавена покачена температура (треска) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ кај 50,0 % од доенчињата коишто истовремено примале Превенар (7-валентен) со Infanrix hexa во споредба со 33,6 % од доенчињата коишто примиле само Infanrix hexa. Повеќето од овие реакции биле умерени (температура пониска или еднаква на 39°C) и минливи.

За време на примарната имунизација со Превенар 13, биле забележани реакции на местото на инјектирање на вакцината кај деца постари од 12 месеци, во споредба со доенчиња.

Несакани реакции од клинички студии

Во клиничките студии, безбедносниот профил на Превенар 13 бил сличен со оној на Превенар. Следните фреквенции се базирани на несакани реакции, за коишто било утврдено дека се поврзани со клиничките студии за Превенар 13:

Нарушувања на имуниот систем:

Ретки: хиперсензитивна реакција, вклучувајќи едем на лицето, диспнеја, бронхоспазам.

Нарушувања на нервниот систем:

Помалку чести: конвулзии (вклучувајќи фебрилни конвулзии).
Ретки: хипотонично-хипореактивни епизоди.

Гастроинтестинални нарушувања:

Многу чести: намален апетит.
Чести: повраќање, дијареја.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво:

Чести: исип.
Помалку чести: уртикарија или исип сличен на уртикарија.

Општи нарушувања и состојби на местото на апликација:

Многу чести: пирексија; раздразливост; каков било еритем на местото на вакцинирање, индурација/оток или болка/чувствителност; сомноленција, некавалитетен сон. Еритем на местото на вакцинирање или индурација/оток од 2,5 cm до 7 cm [по дополнителната (бустер) доза е воочено и кај постари деца (на возраст од 2 до 5 години)].
Чести: пирексија $> 39^{\circ}\text{C}$, нарушување на движењата на местото на вакцинирање (поради болка), еритем на местото на вакцинирање или индурација/оток од 2,5 cm до 7 cm (по шемата за вакцинација за доенчиња).
Помалку чести: еритем на местото на вакцинирање, индурација/оток > 7 cm, плачење.

Несакани реакции на Превенар 13 од постмаркетинското искуство

Иако следните несакани реакции не биле забележани при клиничките студии за Превенар 13 кај доенчиња и кај деца, тие се сметаат за несакани реакции на Превенар 13 бидејќи биле пријавени во текот на постмаркетинското искуство. Бидејќи овие реакции се базирани на спонтани



пријави, фреквенцијата не може да се определи и поради тоа се класифицираат како со „непозната фреквенција“.

Нарушувања на крвта и на лимфниот систем:

Лимфаденопатија (локализирана во регијата на местото на вакцинирање).

Нарушувања на имуниот систем:

Анафилактична/анафилктоидна реакција, вкучувајќи и шок; ангиоедем.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво:

Еритема мултиформе.

Општи нарушувања и состојби на местото на апликација:

Уртикарија, дерматитис и пруритис на местото на вакцинирање; црвенило.

Дополнителни информации кај посебни популации

Апнеа кај предвремено родени доенчиња (≤ 28 гестациска недела) (видете го делот 4.4).

Деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години

Била направена проценка на безбедноста кај 592 деца (294 деца на возраст од 5 до 10 години претходно имунизирани со најмалку една доза Превенар и 298 деца на возраст од 10 до 17 години коишто не примиле пневмококна вакцина).

Најчести несакани настани кај деца и кај адолесценти на возраст од 6 до 17 години:

Нарушувања на нервниот систем:

Чести: главоболки.

Гастроинтестинални нарушувања:

Многу чести: намален апетит.

Чести: повраќање, дијареја.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво:

Чести: исип, уртикарија или исип сличен на уртикарија.

Општи нарушувања и состојби на местото на апликација:

Многу чести: раздразливост, каков било еритем на местото на вакцинирање, индурација/оток или болка/чувствителност, сомноленција, некавалитетен сон, осетливост на местото на вакцинирање (вклучително и нарушување на движењата).

Чести: пирексија.

Другите несакани настани, коишто претходно биле забележани кај доенчиња и кај деца на возраст од 6 месеци до 5 години, можат да се појават и кај оваа група, но не се забележани во оваа студија најверојатно поради малиот примерокот.

Дополнителни информации за посебни популации

Децата и адолесцентите со болест на српестите клетки, со ХИВ-инфекција или со трансплантација на хематопоеетски матични клетки имаат слична фреквенција на несакани реакции, освен што главоболките, повраќањето, дијарејата, пирексијата, заморот, артралгијата и мијалгијата биле многу чести.



Возрасни на возраст ≥ 18 години и постари лица

Безбедноста била оценета во 7 клинички студии, вклучувајќи 91 593 возрасни на возраст од 18 до 101 година. Превенар 13 бил даден на 48 806 возрасни лица, 2 616 (5,4 %) на возраст од 50 до 64 години и 45 291 (92,8 %) на возраст од 65 години и постари. Една од 7 студии вклучувала група возрасни лица ($n = 899$) на возраст од 18 до 49 години коишто примиле Превенар 13 и претходно не биле вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина. Од лицата коишто примиле Превенар 13, 1 916 возрасни лица биле претходно вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина најмалку 3 години пред вакцинирањето во студијата, а 46 890 не биле вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина.

Трендот на намалување на фреквенцијата на несаканите реакции се поврзува со зголемување на возраста; возрасни лица > 65 години (без оглед на претходниот статус за пневмококна вакцинација) пријавиле помалку несакани реакции од помладите возрасни лица, а најчестите несакани реакции генерално се појавиле кај најмладите возрасни лица на возраст од 18 до 29 години.

Генерално, категориите на фреквенцијата биле слични за сите старосни групи, со исклучок на повраќањето коешто било многу често ($\geq 1/10$) кај возрасни на возраст од 18 до 49 години и често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) во сите други старосни групи, а пирексијата била многу честа кај возрасни лица на возраст од 18 до 29 години и честа во сите други старосни групи. Силната болка/болната чувствителност на местото на вакцинација и сериозното ограничување на движењето на раката биле многу чести кај возрасни лица на возраст од 18 до 39 години и чести кај сите други возрасни групи.

Несакани реакции од клинички студии

Локални реакции и системски настани биле следени дневно, по секоја вакцинација, во тек на 14 дена во 6 студии и 7 дена во преостанатата студија. Следните фреквенции се базирани на несакани реакции, проценети во клиничките студии со Превенар 13 кај возрасни:

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната:

Многу чести: намален апетит.

Нарушувања на нервниот систем:

Многу чести: главоболки.

Гастроинтестинални нарушувања:

Многу чести: дијареја, повраќање (кај возрасни лица на возраст од 18 до 49 години).

Чести: повраќање (кај возрасни лица на 50-годишна возраст или постари).

Помалку чести: наузеја.

Нарушувања на имуниот систем:

Помалку чести: хиперсензитивна реакција, вклучувајќи едем на лицето, диспнеја, бронхоспазам.

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво:

Многу чести: исип.

Општи нарушувања и состојби на место на апликација:

Многу чести: морници, замор, еритем на местото на вакцинирање, индурација/оток на местото на вакцинирање, болка/чувствителност на местото на вакцинирање (силна болка/болна чувствителност на местото на вакцинирање се појавува

многу често кај возрасни лица од 18 до 39 години), ограничување на движењето на раката (сериозно ограничување на движењето на раката се појавува многу често кај возрасни лица од 18 до 39 години).
Чести: пирексија (многу честа кај возрасни лица на возраст од 18 до 29 години).
Помалку чести: лимфаденопатија, локализирана во регијата на местото на вакцинација.

Нарушувања на мускулноскелетниот систем и на сврзните ткива:

Многу чести: артралгија, мијалгија.

Генерално, не биле забележани значителни разлики во фреквенцијата на несакани реакции кога Превенар 13 бил даден на возрасни лица, претходно вакцинирани со пневмококна полисахаридна вакцина.

Дополнителни информации за посебни популации

Возрасните лица со ХИВ-инфекција имале слична фреквенција на несаканите реакции, само што пирексијата и повраќањето биле многу чести, а наузејата честа.

Возрасните лица со трансплантација на хематопоезиски матични клетки имале слична фреквенција на несаканите реакции, освен што пирексијата и повраќањето биле многу чести.

Повисока фреквенција на некои од очекуваните системски реакции била забележана кога Превенар 13 бил даден истовремено со тривалентна неактивна вакцина против грип (TIV), во споредба при самостојна употреба на TIV (главоболка, морници, исип, намален апетит, артралгија и мијалгија) или при самостојна употреба на Превенар 13 (главоболка, замор, морници, намален апетит и артралгија).

Пријавување суспектни несакани реакции

Важно е да се пријават суспектните несакани реакции што ќе се појават откако лекот ќе биде во промет. Така се овозможува следење на односот корист/ризиците од лекот. Сите здравствени работници треба да ги пријават сите суспектни несакани реакции преку националниот систем за пријавување.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирање со Превенар 13 е невозможно бидејќи е пакуван како претходно наполнети шприц. Сепак, кај доенчиња и кај деца, биле пријавени случаи на предозирање со Превенар 13, дефинирани како последователни дози дадени порано од препорачаното време од претходната доза. Генерално, несаканите реакции пријавени при предозирање соодветствуваат со тие што биле пријавени при дози, применети според препорачаните педијатриски шеми за Превенар 13.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: вакцини, пневмококни вакцини.
АТС-код: J07AL02



Превенар 13 содржи 7 пневмококни капсуларни полисахариди што се во Превенар (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F) плус 6 дополнителни полисахариди (1, 3, 5, 6А, 7F, 19А), сите конјугирани за носечкиот протеин CRM₁₉₇.

Распространетост на болеста

Доенчиња и кај деца на возраст од 6 недели до 5 години

Врз основа на следење на серотипот во Европа, извршено пред воведувањето на Превенар, Превенар 13 е предвиден да покрие 73 – 100 % (во зависност од државата) од серотиповите што предизвикуваат инвазивна пневмококна болест (ИПБ) кај деца помали од 5 години. Во оваа возрастна група, серотиповите 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А предизвикуваат од 15,6 % до 59,7 % од инвазивната болест, во зависност од државата, периодот на испитување и од употребата на Превенар.

Акутен отитис медија (АОМ) со различна етиологија е често заболување кај децата. Бактеријата може да биде одговорна за 60 – 70 % од клиничките епизоди на АОМ. *S. pneumoniae* е еден од најчестите причинители на бактериски АОМ низ целиот свет.

Се проценува дека Превенар 13 покрива над 90 % од серотиповите што предизвикуваат антимикробно-резистентна ИПБ.

Деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години

Кај деца и кај адолесценти на возраст од 6 до 17 години инциденцата на пневмококна болест е ниска, но, сепак, има зголемен ризик од морбидитет и од mortalитет кај оние лица со постоечки коморбидитети.

Возрасни на возраст ≥ 18 години и постари лица

Пневмонијата е најчестата клиничка презентација на пневмококна болест кај возрасните. Регистрираната зачестеност на пневмонија стекната во заедницата (ПСЗ) и инвазивната пневмококна болест (ИПБ) во Европа варира според земјата и се зголемува со возраста од 50 години, а е најголема кај лица на возраст ≥ 65 години. *S. pneumoniae* е најчестата причина за ПСЗ и се проценува дека е одговорна за околу 30 % од сите случаи на ПСЗ кога била потребна хоспитализација на возрасни лица во развиените земји.

Бактериската пневмонија (околу 80 % од ИПБ кај возрасните), бактериемија без жариште и менингитис се најчестите манифестации на ИПБ кај возрасните. Врз основа на податоците од следењето по воведувањето Превенар, но пред да се воведат Превенар 13 во програмите за вакцинација во детството, пневмококните серотипови во Превенар 13 веројатно се одговорни за најмалку 50 – 76 % (во зависност од државата) од ИПБ кај возрасните.

Ризикот од ПСЗ и ИПБ кај возрасните се зголемува и со хроничните постоечки медицински состојби, особено кај лица со анатомска или со функционална аспленија, дијабетес мелитус, астма, хронично кардиоваскуларно, пулмонално, бубрежно или со црнодробно заболување, а најголем е кај лица со имунолошка супресија, како оние со малигни хематолошки заболувања или со ХИВ-инфекција.

Клинички студии за имуногеноста со Превенар 13 кај доенчиња, деца и кај адолесценти

Заштитната ефикасност на Превенар 13 против ИПБ не била испитана.

Како што е препорачано од страна на Светската здравствена организација (СЗО), проценката на потенцијалната ефикасност против ИПБ кај доенчиња и кај мали деца се базира на споредбата на имунолошките одговори кон седумте заеднички серотипови на Превенар 13 и на Превенар, за коишто е докажана заштитната ефикасност (за ефикасноста на Превенар (7-валентен) кај доенчиња и деца видете подолу). Исто така, биле мерени имунолошките одговори за дополнителните 6 серотипови.

Имунолошки одговори кај доенчиња по примарната имунизација од три дози

Во голем број европски земји и во САД, биле спроведени клинички студии што користеле различни шеми за вакцинација, вклучувајќи две рандомизирани неинфериорни студии (Германија користела 2-, 3-, 4-месечна примарна имунизација (006) и САД користела 2-, 4-, 6-месечна примарна имунизација (004)). Кај овие две студии, пневмококните имунолошки одговори биле споредувани употребувајќи низа неинфериорни критериуми, вклучувајќи: процент на лица со специфичен серумски антиполисахариден серотип $\text{IgG} \geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, еден месец по примарната имунизација и споредување на средните геометриски IgG -концентрации (ELISA GMCs). Дополнително, биле споредувани титрите на функционалните антитела (OPA) меѓу лицата што примиле Превенар 13 и Превенар. За шесте дополнителни серотипови, овие вредности биле споредувани со најслабот одговор меѓу сите седум заеднички серотипови кај оние што примиле Превенар.

Споредбата на неинфериорните имунолошки одговори за студијата 006, базирана на процентот на доенчиња коишто достигнале концентрација на антиполисахарид $\text{IgG} \geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, прикажани се во Табела 1. Резултатите од студијата 004 биле слични. Кај Превенар 13 неинфериорноста (долна граница на 95 % CI за процентната разлика на оние лица што одговориле на терапијата при $0,35 \mu\text{g/ml}$ помеѓу групите била $> -10\%$) била демонстрирана за сите 7 заеднички серотипови, освен за серотипот 6B во студијата 006 и за серотиповите 6B и 9V во студијата 004, каде што за малку не е постигната. Сите седум заеднички серотипови одговараат на претходно дефинираните критериуми за неинфериорност за IgG ELISA GMCs. Превенар 13 води до споредливи, иако значително пониски, нивоа на антитела отколку Превенар, за 7-те заеднички серотипови. Клиничкото значење на овие разлики не е познато.

Неинфериорноста била забележана за 6 дополнителни серотипови, врз основа на процентот на доенчиња кои достигнале концентрација на антитела $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ и врз основа на споредбата на IgG ELISA GMCs во студијата 006 и за 5-те од 6-те серотипови, со исклучок на серотипот 3 од студијата 004.

За серотипот 3, процентот на примателите на Превенар 13, со IgG во серумот $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, бил 98,2 % (студија 006) и 63,5 % (студија 004).

Табела 1: Споредба на процентот на лицата, коишто достигнале концентрација на IgG -антитела за пневмококните антиполисахариди $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ по третата доза од имунизацијата за доенчиња – студија 006			
Серотипови	Превенар 13 % (N = 282 – 285)	7-валентен Превенар % (N = 279 – 279)	Разлика (95 % CI)
Серотипови во 7-валентен Превенар			
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)
Дополнителни серотипови во Превенар 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)
* Серотипот во Превенар со најнизок процент на стапка на одговор бил 6В во студијата 006 (87,1 %).			

Превенар 13 доведува до образување функционални антитела за сите 13 серотипови на вакцината во студиите 004 и 006. За 7-те заеднички серотипови немало разлика меѓу групите во процентот на лица со ОРА-титри $\geq 1:8$. За секој од седумте заеднички серотипови, $> 96\%$ односно $> 90\%$ од примателите на Превенар 13 достигнале ОРА-титар $\geq 1:8$, еден месец по примарната имунизација, во студиите 006 и 004.

За секој од 6-те дополнителни серотипови, Превенар 13 довел до ОРА-титри $\geq 1:8$ во 91,4 % – 100 % од вакцините, еден месец по примарната имунизација, во студиите 004/006.

Функционалните антитела (ОРА) во средните геометриски титри за серотиповите 1, 3 и 5 биле пониски отколку титрите за секој од дополнителните серотипови. Клиничкото значење на ова набљудување за протективната ефикасност не е познато.

Имунолошки одговори кај доенчиња по примарната имунизација од две дози

Имуногеноста кај доенчињата по две дози била документирана во четири студии. Делот на доенчињата што достигнале концентрација на IgG за пневмококните антикапсуларни полисахариди $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ еден месец по втората доза, варира од 79,6 % до 98,5 %, за 11 од 13-те серотипови на вакцината. Помал дел од доенчињата, го достигнале овој праг на концентрацијата на антителата за серотипот 6В (од 27,9 % до 57,3 %) и 23F (од 55,8 % до 68,1 %) за сите студии, употребувајќи 2-, 4-месечен режим, споредено со 58,4 % за серотипот 6В и 68,6 % за 23F за студијата што користела 3-, 5-месечен режим. По дополнителната (бустер) доза, сите серотипови на вакцината, вклучувајќи ги и 6В и 23F, имале имунолошки одговори во согласност со соодветното имунизирање со примарната имунизација со две дози. Во една студија изведена во Велика Британија, одговорите на функционалните антитела (ОРА) биле споредувани за сите серотипови, вклучувајќи ги и 6В и 23F, во групите со Превенар и Превенар 13, по примарната имунизација, на возраст од два и од четири месеци и по дополнителната (бустер) доза на возраст од 12 месеци. Кај примателите на Превенар 13, процентот на оние што одговориле со ОРА-титар $\geq 1:8$ бил најмалку 87 % по имунизацијата серија на доенчиња и најмалку 93 % по дополнителната (бустер) доза. Средните геометриски ОРА-титри за серотиповите 1, 3 и 5 биле пониски отколку титрите за секој од другите дополнителни серотипови. Клиничкото значење на ова истражување не е познато.

Одговор на дополнителните (бустер) дози по примарна имунизација на доенчиња со две и со три дози

По дополнителната (бустер) доза, концентрациите на антителата се зголемиле за сите 13 серотипови, споредено со нивото пред дополнителната (бустер) доза. Концентрациите на антителата по дополнителната (бустер) доза биле повисоки за 12 серотипови, отколку оние постигнати по примената на примарната имунизација за доенчиња. Овие набљудувања се во согласност со соодветната примарна имунизација (индукција на имунолошка меморија).

Имунолошкиот одговор за серотипот 3 по дополнителната (бустер) доза не се зголемил над нивоата, забележани кај доенчињата по серија вакцинирање. Клиничкото значење на ова набљудување во врска со индукцијата на имунолошката меморија за серотипот 3, не е познато.

Одговорите на антителата кон дополнителните (бустер) дози по примарната имунизација со две или со три дози кај доенчињата, биле споредувани за сите 13 серотипови на вакцинаата.

Кај деца на возраст од 7 месеци до 5 години, соодветните шеми за возраста за надополнување на имунизацијата (како што е опишано во делот 4.2) резултирале со нивоа на IgG-антитела за анти-капсуларните полисахариди за секој од 13-те серотипови, кои се малку споредливи со оние при примарната имунизација со три дози кај доенчињата.

Перзистирањето на антителата и на имунолошката меморија биле оценети во студијата правена на здрави деца, коишто примиле една доза Превенар 13, најмалку 2 години откако биле претходно имунизирани или кои примиле 4 дози Превенар, или со серија од три дози Превенар проследено со Превенар 13 на 12-месечна возраст, или со 4 дози Превенар 13.

Еднократна доза Превенар 13, кај деца на возраст околу 3,4 години, независно од претходната шема на вакцинација со Превенар или со Превенар 13, предизвикала силен антитело-одговор, како за 7-те заеднички серотипови така и за 6-те дополнителни серотипови во Превенар 13.

Од воведувањето на 7-валентниот Превенар во 2000 година, податоците од надзорот на пневмококната болест не покажале дека достигнатиот имунитет со Превенар во раното детство ослабел со текот на времето.

Предвремено родени доенчиња

Безбедноста и имуногеноста на Превенар 13 даден на 2, 3, 4 и на 12 месеци биле проценети кај околу 100 предвремено родени доенчиња (средна проценета гестациска возраст (EGA) – 31 недела, опсег од 26 до 36 недели) и споредени со околу 100 доенчиња родени во термин (средна проценета гестациска возраст (EGA) – 39 недели, опсег од 37 до 42 недели).

Биле споредувани имунолошките одговори кај предвремено родени доенчиња и доенчиња родени во термин, употребувајќи го процентот на испитаници коишто постигнале концентрација на врзувачки IgG-антитела за пневмококни полисахариди $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ еден месец по имунизационската серија на доенчињата; пристап употребен за споредување на имуногеноста на Превенар 13 со Превенар, базиран на насоките од СЗО.

Повеќе од 85 % достигнале концентрација на врзувачките IgG-антитела за пневмококни полисахариди $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ еден месец по имунизационската серија на доенчињата, со исклучок на серотиповите 5 (71,7 %), 6A (82,7 %) и 6B (72,7 %) во групата со предвремено родени доенчиња. За овие 3 серотипови, делот на предвремено родени доенчиња кај коишто имало реакција бил значително понизок отколку кај оние родени во термин. Приближно еден месец по давањето на дозата за мали деца процентот на испитаниците во секоја група коишто го постигнале овој праг на концентрација на антитела бил $> 97\%$, со исклучок на серотипот 3 (71 % кај предвремено родени доенчиња и 79 % кај доенчиња родени во термин). Не е познато дали имунолошката меморија кон сите серотипови се индуцира кај предвремено родените доенчиња. Генерално, серотип-специфичните IgG GMCs биле пониски кај предвремено родените доенчиња отколку кај оние родени во термин.

По имунизационската серија на доенчињата, OPA GMTs биле слични кај предвремено родените доенчиња во споредба со доенчињата родени во термин, со исклучок на серотипот 5 којшто бил



понизок кај предвремено родените доенчиња. OPA GMTs, по дозата дадена кај мали деца во споредба со оние по имунизацијата серија на доенчиња, биле слични или пониски за 4 серотипови (4, 14, 18C и 19F) и биле статистички значително повисоки за 6 од 13 серотипови (1, 3, 5, 7F, 9V и 19A) кај предвремено родените доенчиња во споредба со 10 од 13 серотипови (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A и 23F) кај доенчињата родени во термин.

Деца (12 – 59 месеци) комплетно имунизирани со Превенар (7-валентен)

По апликацијата на еднократна доза Превенар 13 кај деца (12 – 59 месеци), кои се сметаат за комплетно имунизирани со Превенар (7-валентен) (примарна имунизација со 2 или со 3 дози плус дополнителна (бустер) доза), процентот на оние коишто постигнале серумски нивоа $\text{IgG} \geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ и OPA-титри $\geq 1:8$ бил барем 90 %. Сепак, 3 (серотип 1, 5 и 6A) од 6-те дополнителни серотипови покажале пониски IgG GMC и OPA GMT во споредба со деца, коишто примиле барем една претходна вакцинација со Превенар 13. Клиничкото значење на пониските GMCs и GMTs во моментот не е познато.

Невакцинирани деца (12 – 23 месеци)

Испитувања кај невакцинирани деца (12 – 23 месеци) со Превенар (7-валентен) покажале дека се потребни 2 дози за да се постигнат концентрации на IgG во серумот за 6B и 23F, слични на оние индуцирани при имунизација со 3 дози кај доенчиња.

Деца и адолесценти на возраст од 5 до 17 години

Во отворена студија на 592 здрави деца и адолесценти, вклучително и оние со астма (17,4 %) коишто се предиспонирани кон пневмококна инфекција, Превенар 13 предизвикал имунолошки одговори кон сите 13 серотипови. Единична доза Превенар 13 била дадена на деца на возраст од 5 до 10 години, претходно вакцинирани со барем една доза Превенар, и на деца и адолесценти на возраст од 10 до 17 години, коишто никогаш не примиле пневмококна вакцина.

И кај децата на возраст од 5 до 10 години и кај децата и адолесцентите на возраст од 10 до 17 години имунолошкиот одговор на Превенар 13 бил неинфериорен во однос на Превенар за 7 заеднички серотипови и во однос на Превенар 13 за 6 дополнителни серотипови во споредба со имунолошкиот одговор по четвртата доза кај доенчиња вакцинирани на возраст од 2, 4, 6, 12 и од 15 месеци, согласно со измерениот серумски IgG .

Кај децата и кај адолесцентите на возраст од 10 до 17 години OPA GMTs еден месец по вакцинацијата биле неинфериорни во однос на OPA GMTs кај групата на возраст од 5 до 10 години за 12 од 13 серотипови (освен за серотипот 3).

Имунолошки одговори по субкутана примена

Субкутаната примена на Превенар 13 била евалуирана во една некомпаративна студија кај 185 здрави јапонски доенчиња и деца, коишто примиле 4 дози на возраст од 2, 4, 6 и 12 – 15 месеци. Студијата покажала дека безбедноста и имуногеноста генерално биле споредливи со набљудувањата направени во студиите за интрамускулна апликација.

Ефективност на Превенар 13

Инвазивна пневмококна болест



Податоците што ги објави Агенцијата за јавно здравје на Англија (Public Health England), четири години по воведувањето на Превенар како примарна имунизација кај доенчиња со две дози и со дополнителна (бустер) доза во втората година од животот и со 94 % примаме на вакцината во Англија и во Велс, покажале дека дошло до 98 % (95 % CI 95; 99) намалување на болеста поради 7-те серотипови во вакцината. Последично, четири години по преминот на Превенар 13 дополнителното намалување на зачестеноста на инвазивната пневмококна болест (ИПБ) поради 7-те серотипови во Превенар изнесувало од 76 % кај децата помали од 2 години до 91 % кај децата на возраст од 5 до 14 години. Намалувањата поврзани со специфичните серотипови за секој од 5-те дополнителни серотипови во Превенар 13 (не се забележани случаи ИПБ од серотипот 5) според возрастни групи се прикажани во Табела 2 и се во опсег од 68 % (серотип 3) до 100 % (серотип 6A) за деца помали од 5 години. Значително намалување на зачестеноста, исто така, е забележано и кај постарите возрастни групи коишто не биле вакцинирани со Превенар 13 (индиректно влијание).

Табела 2: Број случаи по специфични серотипови и намалувања на зачестеноста на ИПБ во 2013/14 г. во споредба со 2008/09 – 2009/10 г. (2008/10) според возраста во Англија и во Велс

	Возраст < 5 години			од 5 до 64 години			Возраст ≥ 65 години		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% намалување на зачестеноста (95 % CI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% намалување на зачестеноста (95 % CI*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% намалување на зачестеноста (95 % CI*)
Дополнителни серотипови опфатени со Превенар 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 (71)	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 %)

			%)**			%)**			%)**
§	Поправено за процентот на серотипизирани примероци, возраста што недостасува, деноминаторот спореден со 2009/10 и за трендот на вкупната инвазивна пневмококна болест до 2009/10 г. (по тој период не е применето поправање на трендот).								
*	95 % CI зголемен со Poisson-овиот интервал што се базира на преголемата дисперзија од 2,1, што се гледа од моделирањето на сите податоци за инвазивна пневмококна болест (ИПБ) од 2000 г. до 2006 г. пред Превенар.								
**	$p < 0,005$ којшто го опфаќа 6A, при што $p = 0,002$.								

Отитис медија (ОМ)

Во објавената студија извршена во Израел, користејќи примарна имунизација со 2 дози плус дополнителна (бустер) доза во втората година од животот, влијанието на Превенар 13 врз ОМ било документирано во популацијата врз основа на системот за активно следење со засадување култура на течноста од средното уво преку тимпаноцентеза кај израелските деца помали од 2 години со ОМ.

По воведување на Превенар, а потоа и на Превенар 13, дошло до намалување на зачестеноста од 2,1 на 0,1 случаи на 1.000 деца (95 %) за серотиповите на Превенар плус серотипот 6A и намалување на зачестеноста од 0,9 на 0,1 случаи на 1.000 деца (89 %) за дополнителните серотипови 1, 3, 5, 7F и 19A во Превенар 13. Вкупната годишна пневмококна зачестеност на ОМ се намалила од 9,6 на 2,1 случаи на 1.000 деца (78 %) меѓу јули 2004 г. (пред воведувањето на Превенар) и јуни 2013 г. (по воведувањето на Превенар 13).

Пневмонија

Во мултицентричната опсервациска студија извршена во Франција, при која е направена споредба на периодите пред и по преминот од Превенар на Превенар 13, дошло до намалување од 16 % (од 2 060 на 1 725 случаи) на сите случаи со пневмонија стекната во заедницата (ПСЗ) во службите за итна медицинска помош кај деца од 1-месечна до 15-годишна возраст. Намалувањата биле 53 % (од 167 на 79 случаи) ($p < 0,001$) за случаите со ПСЗ со плеврална ефузија и 63 % (од 64 на 24 случаи) ($p < 0,001$) за микробиолошки потврдените случаи со пневмококна ПСЗ. Во втората година по воведувањето на Превенар 13, вкупниот број случаи со ПСЗ се намалил од 27 на 7 изолирани случаи (74 %) благодарение на 6-те дополнителни серотипови на вакцината во Превенар 13.

Намалувањето на случаите со пневмонија предизвикана од која било причина било најизразено во групите со помлади вакцинирани пациенти со намалување од 31,8 % (од 757 на 516 случаи) кај возрасната група < 2 години и 16,6 % (од 833 на 695 случаи) кај возрасната група од 2 до 5 години. Зачестеноста кај постарите, претежно невакцинирани деца (> 5 години), не се сменила во тек на траењето на студијата.

Во активниот систем за следење (од 2004 до 2013 година) заради документирање на влијанието на Превенар, а потоа и на Превенар 13 врз ПСЗ кај децата помали од 5 години во Јужен Израел, со користење примарна имунизација со две дози и дополнителна (бустер) доза во втората година од животот, дошло до намалување од 68 % (95 % CI 73; 61) кај вонболничките посети и од 32 % (95 % CI 39; 22) кај хоспитализации заради алвеоларна ПСЗ по воведувањето на Превенар 13 во споредба со периодот пред воведувањето на Превенар.

Ефект врз назофарингеалното клиноносителство

Во студијата за следење изведена во Франција кај деца со акутно воспаление на средното уво биле проценувани промените на назофарингеалното клиноносителство на пневмококните

серотипови по воведувањето на Превенар (7-валентен) и потоа на Превенар 13. Во споредба со Превенар, Превенар 13 значително го намалил назофарингеалното клиноносителство на 6-те дополнителни серотипови (и серотипот 6С) во комбинација и индивидуално на серотиповите 6С, 7F и 19А. Намалување на клиноносителството, исто така, било забележано и за серотипот 3 (2,5 % наспроти 1,1 %; $p = 0,1$). Не било забележано клиноносителство за серотиповите 1 и 5.

Ефектот на пневмококната конјугирана вакцина врз назофарингеалното клиноносителство бил испитуван во Израел при рандомизирана двојно слепа студија во која доенчињата примале или Превенар 13 или Превенар (7-валентен) на возраст од 2, 4, 6 и од 12 месеци. Превенар 13 во споредба со Превенар значително го намалил новоидентификуваното назофарингеално клиноносителство на 6-те дополнителни серотипови (и серотипот 6С) во комбинација и индивидуално на серотиповите 6А, 6С, 7F, 19А. Не било забележано намалување кај серотипот 3, а за серотипот 5 колонизацијата била премногу ретка за да се процени влијанието. За 6 од преостанатите 7 заеднички серотипови биле забележани слични стапки на назофарингеално клиноносителство кај двете вакцинирани групи. Кај серотипот 19F било забележано значително намалување.

Во оваа студија, документирано е намалување на серотиповите 19А, 19F и 6А на *S. pneumoniae* што не се осетливи на одреден број антибиотици. Намалувањето се движело помеѓу 34% и 62% во зависност од серотипот и антибиотикот.

Заштитната ефикасност на Превенар (7-валентна вакцина) кај доенчиња и кај деца

Ефикасноста на 7-валентниот Превенар била оценета при две главни студии – Northern California Kaiser Permanente (NCKP) и Finnish Otitis Media (Fin OM). Двете студии биле рандомизирани, двојно слепи, активно контролирани, во кои доенчињата биле рандомизирани да примаат или Превенар или контролна вакцина (NCKP; менингококна серогрупа C, CRM-конјугирана (MnCC) вакцина; FinOM, вакцина за хепатит Б) во серија од четири дози на возраст од 2, 4, 6 и 12–15 месеци. Резултатите за ефикасноста од овие студии (за инвазивна пневмококна болест, пневмонија и за акутен отитис медија) се претставени подолу (Табела 3).

Табела 3: Резиме на ефикасноста на 7-валентен Превенар ¹			
Тест	N	VE ²	95% CI
NCKP: вакцина – серотип IPD ³	30 258	97 %	85, 100
NCKP: клиничка пневмонија со патолошки наод на рентген на градниот кош	23 746	35 %	4, 56
NCKP: Акутен отитис медија (АОМ) ⁴	23 746	7 %	4, 10
Вкупен број епизоди		9 %	3, 15
Рекурентен АОМ (3 епизоди за 6 месеци или 4 епизоди за 1 година)		23 %	7, 36
Рекурентен АОМ (5 епизоди за 6 месеци или 6 епизоди за 1 година)		20 %	2, 35
Тимпаностомија со поставување дренажа			
FinOM: АОМ	1662		
Вкупен број епизоди		6,9 %	-4, 16
Сите случаи на пневмококен АОМ		34,8 %	21, 45
АОМ од вакциналните серотипови		57 %	44, 67

¹ По протокол

² Ефикасност на вакцината

³ Од октомври 1995 год. до 20 април 1999 год.

⁴ Од октомври 1995 год. до 30 април 1998 год.



Ефективноста на Превенар (7-валентен)

Ефективноста (двата, и директниот и индиректниот ефект) на 7-валентниот Превенар против пневмококната болест била евалуирана во двете програми за имунизација кај доенчиња, и тоа примарна имунизација со три дози и примарна имунизација со две дози, секоја од нив со дополнителна (бустер) доза (Табела 4). Следејќи ја широката употреба на Превенар, зачестеноста од ИПБ била доследно и значително намалена.

Употребувајќи го скрининг-методот, серотипската специфична ефективност проценета за 2 дози на возраст под 1 година во Велика Британија била 66 % (-29, 91 %), односно 100 % (25, 100 %) за серотиповите 6В и 23F.

Табела 4: Резиме на ефективноста на 7-валентен Превенар против инвазивна пневмококна болест (ИПБ)			
Држава (година на воведување)	Препорачан распоред	Редукција на болеста, %	95 % CI
Велика Британија (Англија и Велс) ¹ (2006)	2, 4, + 13 месеци	<u>Серотипови на вакцината:</u> две дози на возраст под 1 година: 85%	49, 95 %
САД (2000)	2, 4, 6, + 12–15 месеци	Серотипови на вакцината: 98 % Сите серотипови: 77 %	97, 99 % 73, 79 %
Деца < 5 ²			
Лица ≥ 65 ³		Серотипови на вакцината: 76 % Сите серотипови: 38 %	НП НП
Канада (Квебек) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 месеци	Сите серотипови: 73 % <u>Серотипови на вакцината:</u> 2-дозна шема за доенчиња: 99 % Комплетен распоред: 100 %	НП 92, 100 % 82, 100 %
¹ Деца < 2-годишна возраст. Пресметана ефективност на вакцината од јуни 2008 год. (Broome method). ² Податоци од 2005 год. ³ Податоци од 2004 год. ⁴ Деца < 5-годишна возраст. Од јануари 2005 год. до декември 2007 год. Комплетната ефективност за рутинскиот распоред 2 + 1 сè уште не е достапна.			

Акутен отитис медија

Ефективноста на Превенар при распоред 3 + 1, против акутен отитис медија и против пневмонија, исто така, била набљудувана по нејзиното воведување во националната имунозациска програма. При ретроспективна евалуација на голема осигурителна база на податоци од САД, појавувањата на АОМ биле редуцирани за 42,7 % (95 % CI: 42,4 – 43,1 %), а рецептите за АОМ – за 41,9 % кај деца помали од 2 години, споредено со почетното ниво пред лицензирањето (2004 vs. 1997 – 99). Во слична анализа, хоспитализациите и амбулантните посети за пневмонија, предизвикана од сите причинители, биле намалени на 52,4 % и на 41,1 % соодветно. За состојбите, специфично идентификувани како пневмококна пневмонија, забележаната редукција во хоспитализацијата и во амбулантните посети била 57,6 % и 46,9 % соодветно, кај деца помали од 2 години, во споредба со почетното ниво пред добивањето на

лиценца за употреба (2004 vs.1997 – 99). Директната причинско-последична врска не може да се заклучи од опсервациските анализи од овој тип. Овие наоди сугерираат дека Превенар игра значителна улога во редуцирањето на тежината на заболувањата на мукозата (АОМ и пневмонија) во целната популација.

Студија за ефикасност кај возрасни на возраст од 65 години и постари

Ефикасноста против ПСЗ и ИПБ предизвикани од тип пневмококи присутни во вакцината (ТВ) се проценувала во опсежна, рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана студија (Испитување на имунизација за пневмонија стекната во заедницата кај возрасни [Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults]–CAPiTA) во Холандија. 84 496 лица на возраст од 65 години и постари примиле една вакцина со Превенар 13 или плацебо по случаен избор во однос 1:1.

Студијата CAPiTA опфатила волонтери на возраст ≥ 65 години чишто демографски и здравствени карактеристики се разликувале од оние на кои им била потребна вакцинација.

Првата епизода на хоспитализирани лица со потврдена пневмонија преку рентген на градниот кош била идентификувана кај околу 2 % од оваа популација ($n = 1814$ лица) од кои 329 случаи имале потврдена пневмококна ПСЗ и 182 лица имале пневмококна ПСЗ ТВ кај популација според протоколот и популацијата со изменет план за третман (mITT).

Ефикасноста била демонстрирана за примарните и секундарните крајни точки кај популацијата според протоколот (Табела 5).

Табела 5: Ефективност на вакцина (ЕВ) за примарни и секундарни крајни точки од студијата CAPiTA (популација според протоколот)					
Крајна точка на ефективност	Случаи			ЕВ (%) (95,2% CI)	p-вредност
	Вкупн о	Група Превенар 13	Група со плацебо		
Примарна крајна точка					
Прва епизода на потврдена пневмококна ПСЗ ТВ	139	49	90	45,56 (21,82, 62,49)	0,0006
Секундарни крајни точки					
Прва епизода на потврдена НБ/НИ ¹ пневмококна ПСЗ предизвикана од тип пневмококи присутни во вакцината	93	33	60	45,00 (14,21, 65,31)	0,0067
Прва епизода на ИПБ-ТВ ²	35	7	28	75,00 (41,06, 90,87)	0,0005
¹ НБ-НИ – небактериска/ неинвазивна					
² ИПБ-ТВ – инвазивна пневмококна болест предизвикана од тип пневмококи присутни во вакцината					

Времетраењето на заштитната ефикасност против првата епизода на пневмококна ПСЗ ТВ, НБ/НИ пневмококна ПСЗ ТВ и ИПБ ТВ се продолжила низ 4-годишната студија.

Студијата не била замислена да ја демонстрира ефикасноста во подгрупите и бројот на лица на возраст ≥ 85 години не бил доволен за да се демонстрира ефикасноста во оваа старосна група.

Користена е *post-hoc* анализа за да се пресметаат следните исходи од јавното здравство наспроти клиничката CAP (како што е дефинирано во студијата CAPiTA и врз основа на клиничките наоди без оглед на радиолошкиот инфилтрат или етиолошката потврда): ефикасност на вакцина (ЕВ), намалување на стапка на зачестеност (IRR) и број потребен за вакцинација (БПВ) (Табела 6).

IRR, познато и како инциденца на болести што може да се спречат со вакцина, го претставува бројот на случаи во кој болеста може да се спречи со вакцина при 100 000 човечки години на опсервација.

Во Табела 6, БПВ претставува мерка со која се квантифицира бројот на луѓе кои треба да се вакцинираат со цел да се спречи еден клинички случај со CAP.

Table 6: Ефективност на вакцина (ЕВ) наспроти клиничка CAP*							
	Епизоди		Ефективност на вакцина ¹ % (95% CI) (едностран р-вредност)	Зачестеност при 100 000 човечки години на опсервација (ЛГО)		Намалување на стапка на зачестеност ² (95% CI)	Број потребен за вакцинација ³
	Превенар 13	Плацебо		Превенар 13	Плацебо		
Анализа на сите епизоди	1375	1495	8.1 (-0.6, 16.1) (0.034)	819,1	891,2	72,2 (-5,3, 149,6)	277
Анализа на прва епизода	1126	1214	7.3 (-0.4, 14.4) (0.031)	670,7	723,7	53,0 (-2,7, 108,7)	378

* Пациенти со најмалку 2 од следните: кашлица, пурулентен спутум, температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36,1^{\circ}\text{C}$; пневмонија (аускултаторни наоди); леукоцитоза; вредност на С-реактивен протеин >3 пати од горната нормална граница; хипоксемија со делумен притисок на кислород $<60\text{ mm Hg}$ при дишење на амбиентален воздух.

¹ За пресметка на ЕВ користен е моделот на регресија со случајни ефекти Poisson.

² Кај 100 000 човечки години на опсервација. IRR се пресметува како зачестеност во групата со плацебо минус зачестеноста во групата со вакцина и математички е еквивалентно на $\text{ЕВ} \times \text{зачестеност во групата со плацебо}$.

³ Врз основа на 5-годишна заштита. БПВ не претставува стапка, туку, напротив, го означува бројот на спречени случаи за даден број лица кои се вакцинирани. БПВ исто така ја опфаќа должината на испитувањето или времетраењето на заштитата и се пресметува како 1 поделен со производот од IRR и времетраењето на заштитата (или должина на испитувањето) $(=1/(\text{IRR} \times \text{времетраење}))$.

Студии за имуногеноста кај возрасни на возраст ≥ 18 години и кај постари лица

Кај возрасните не бил определен прагот на концентрацијата на серотип-специфичните пневмококни полисахаридни врзувачки IgG-антитела, поврзани со заштитата. За сите главни (pivotal) клинички испитувања, серотипски специфичен опсонофагоцитозен тест (OPA) се користи како сурогат за оценување на потенцијалната ефикасност против инвазивна пневмококна болест и против пневмонија. Пресметани биле средни геометрички титри (GMTs) на OPA, измерени 1 месец по секоја вакцинација. OPA-титрите се изразени како реципрочна вредност на највисокото серумско разредување, кое го намалува преживувањето на пневмококи за најмалку 50 %.

Главни (pivotal) испитувања за Превенар 13 биле дизајнирани да покажат дека функционални одговори на ОРА-антителата за 13-те серотипови се неинфериорни, а за некои серотипови подобри од 12-те серотипови заеднички со лиценцираната 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина (1, 3, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F), еден месец по употребата на вакцината. Одговорот кон серотипот 6А, кој е уникатен за Превенар 13, бил определен преку докажување на 4-кратно зголемување на специфичниот ОРА-титар во однос на нивоата пред имунизацијата.

Во Европа и во САД биле спроведени пет клинички студии, коишто ја оценувале имуногеноста на Превенар 13 кај различни возрастни групи, кои варирале од 18- до 95-годишна возраст. Клиничките студии со Превенар 13 во моментот обезбедуваат податоци за имуногеноста кај возрастни на возраст од 18 години и постари, вклучувајќи и возрастни на возраст од 65 години и постари, претходно вакцинирани со една или со повеќе дози 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина, 5 години пред вклучувањето во испитувањето. Секоја студија вклучува здрави возрастни лица и имунокомпетентни возрастни лица со стабилни, веќе постоечки, состојби, за кои се знае дека имаат предиспозиција за пневмококна инфекција (на пр., хронична кардиоваскуларна болест; хронична белодробна болест, вклучувајќи и астма; бубрежни нарушувања и дијабетес мелитус; хронично заболување на црниот дроб, вклучувајќи и заболување на црниот дроб предизвикано од алкохол) и возрастни лица со ризик-фактори, како пушење и злоупотреба на алкохол.

Имуногеноста и безбедноста на Превенар 13 била докажана кај возрастни на возраст од 18 години и постари, вклучувајќи ги и оние претходно вакцинирани со пневмококна полисахаридна вакцина.

Возрасни лица, коишто претходно не биле вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина

Во компаративно испитување спроведено кај возрастни на возраст од 60 до 64 години, учесниците примиле еднакратна доза или Превенар 13 или 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина. Во истата студија, друга група возрастни учесници од 50 до 59 години и други старосни групи на возраст помеѓу 18 – 49 години примиле еднакратна доза Превенар 13.

Табела 7 ги споредува ОРА GMTs, 1 месец по дозата, кај 60 – 64-годишни индивидуи, коишто примиле или еднакратна доза Превенар 13 или 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина и кај 50 – 59-годишни индивидуи, кои примиле еднакратна доза Превенар 13.

Табела 7: ОРА GMTs кај возрастни на 60 – 64 години, кај коишто е даден Превенар 13 или 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина (PPSV23) и кај возрастни на 50 – 59 години, кај коишто е даден Превенар 13 ^{a,b,c}						
	Превенар 13	Превенар 13	PPSV23	Превенар 13 50 – 59 спрема 60 – 64 години	Превенар 13 спрема PPSV23, 60 – 64 години	
	50 – 59 години N = 350 – 384	60 – 64 години N = 359 – 404	60 – 64 години N = 367 – 402			
Серотип	GMT	GMT	GMT	GMR (95 % CI)	GMR	(95 % CI)
1	200	146	104	1.0 (0.8; 1.73)	1.0	(1.10; 1.78)
3	91	93	85	1.0 (0.81; 1.19)	1.0	(0.90; 1.32)
4	2833	2062	1295	1.4 (1.07; 1.77)	1.4	(1.19; 2.13)
5	269	199	162	1.4 (1.01; 1.86)	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 Неинфериорноста е дефинирана како долна граница на двостраниот 95 % CI, за GMR поголема од 0,5.

^b Статистички значајно поголем одговор бил дефиниран како долна граница на двостраниот 95 % CI, за GMR поголема од 1.

^c За серотипот 6A[†], којшто е уникатен за Превенар 13, статистички значајно поголем одговор бил дефиниран како долна граница на двостраниот 95 % CI, за GMR поголема од 2.

Кај возрасни лица на возраст од 60 до 64 години, OPA GMTs за Превенар 13 биле неинфериорни во однос на OPA GMTs за 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина, за 12-те заеднички серотипови за двете вакцини. За 9-те серотипови, се покажало дека OPA-титрите биле статистички значително повисоки кај примателите на Превенар 13.

Кај возрасни лица на возраст од 50 до 59 години, OPA GMTs за сите 13 серотипови во Превенар 13 биле неинфериорни во однос на одговорите кон Превенар 13, кај возрасни лица од 60 до 64 години. Имунолошките одговори за 9-те серотипови биле поврзани со возраста, возрасните во групата од 50 до 59 години покажале статистички значително подобри одговори од возрасните во групата од 60 до 64 години.

Кај сите возрасни лица ≥ 50 години, вакцинирани со еднакратна доза Превенар 13, OPA-титрите за серотипот 6A биле значително повисоки отколку кај возрасни ≥ 60 години, кои примиле еднакратна доза од 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина.

Една година по вакцинацијата со Превенар 13, OPA-титрите опаднале во споредба со вредностите еден месец по вакцинацијата. Сепак, OPA-титрите за сите серотипови останале повисоки од почетните нивоа:

	Почетните нивоа OPA GMT	Нивоа OPA GMT една година по Превенар 13
Возрасни на возраст од 50 до 59 години, коишто не биле претходно вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина	од 5 до 45	од 20 до 1234
Возрасни на возраст од 60 до 64 години, коишто не биле претходно вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина	од 5 до 37	од 19 до 733

Табела 8 го покажува OPA GMTs 1 месец по примена на единична доза Превенар 13 кај лица на возраст од 18 до 49 години во споредба со лица на возраст од 60 до 64 години.



Табела 8: OPA GMTs кај возрасни на возраст од 18 до 49 години и од 60 до 64 години, коишто примиле Превенар 13^{a,b}

	18 – 49 години N = 836 – 866	60 – 64 години N = 359 – 404	18 – 49 години спрема 60 – 64 години	
Серотип	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 Неинфериорноста е дефинирана како долна граница на двостраниот 95 % CI, за GMR поголема од 0,5.

^b Статистички значајно поголем одговор бил дефиниран како долна граница на двостраниот 95 % CI, за GMR поголема од 1.

^c Интервалите на доверба (CI) за соодносот претставуваат повратни трансформации на интервалот за доверба, заоснован на t-дистрибуцијата на студентот за средната разлика на логаритмите на параметрите.

Кај возрасни на возраст од 18 до 49 години OPA GMTs за сите 13 серотипови во Превенар 13 биле неинфериорни во однос на одговорите на Превенар 13 кај возрасни лица на возраст од 60 до 64 години.

Една година по вакцинацијата со Превенар 13 OPA-титрите опаднале во споредба со вредностите еден месец по вакцинацијата. Сепак, OPA-титрите за сите серотипови останале повисоки од почетните нивоа.

	Почетните нивоа на OPA GMT	Нивоа на OPA GMT една година по Превенар 13
Возрасни на возраст од 18 до 49 години, коишто не биле претходно вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина	од 5 до 186	од 23 до 2948

Возрасни претходно вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина
Имунолошките одговори кон Превенар 13 и кон 23-валентната полисахаридна вакцина биле споредени во компаративно испитување кај возрасни на возраст ≥ 70 години, коишто примиле еднократна доза пневмококна полисахаридна вакцина, најмалку 5 години пред вакцинирањето во студијата.

Табела 9 го споредува OPA GMTs, 1 месец по вакцинирањето на возрасни на возраст од ≥ 70 години, претходно вакцинирани со пневмококна полисахаридна вакцина – Превенар 13 или 23-валентна полисахаридна вакцина.

Табела 9: OPA GMTs кај возрасни на ≥ 70 години, вакцинирани со пневмококна полисахаридна вакцина – Превенар 13 или 23-валентна полисахаридна вакцина (PPSV23)^{a,b,c}

	Превенар 13 N = 400 – 426	PPSV23 N = 395 – 445	Превенар OPA GMT-титри спрема PPSV23	
Серотип	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 Неинфериорноста е дефинирана како долна граница на двостраниот 95 % CI за GMR поголема од 0,5.

^b Статистички значајно поголем одговор бил дефиниран како долна граница на двостраниот 95% CI, за GMR поголема од 1.

^c За серотипот 6A[†], којшто е уникатен за Превенар 13, статистички значајно поголем одговор бил дефиниран како долна граница на двостраниот 95 % CI, за GMR поголема од 2.

Кај возрасни, вакцинирани со пневмококна полисахаридна вакцина најмалку 5 години пред клиничката студија, OPA GMTs за Превенар 13 биле неинфериорни од одговорите на 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина за 12-те заеднички серотипови. Исто така, во оваа студија биле демонстрирани статистички значително повисоки OPA GMTs за 10 од 12-те заеднички серотипови. Имунолошкиот одговор кон серотипот 6A бил статистички значително поголем по вакцинацијата со Превенар 13 отколку по примањето на 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина.

Една година по вакцинарањето со Превенар 13, кај возрасни на возраст од 70 години и постари, кои биле вакцинирани со 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина најмалку 5 години пред вклучувањето во студијата, OPA-титрите опаднале во споредба со вредностите еден месец по вакцинацијата. Сепак, OPA-титрите за сите серотипови остануваат повисоки од почетните нивоа:

	Почетни нивоа OPA GMT	Нивоа OPA GMT една година по Превенар 13
Возрасни ≥ 70 години, вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина најмалку 5 години пред вклучување во студијата	од 9 до 122	од 18 до 381



Имунолошки одговори кај посебни популации

Лицата со долунаведените состојби имаат зголемен ризик од пневмококна болест. Клиничкото значење на нивото на антитела добиени со примена на Превенар 13 кај овие посебни популации не е познато.

Болест на српестите клетки

Отворена студија на една група со 2 дози Превенар 13 дадени на растојание од 6 месеци била спроведена во Франција, Италија, Велика Британија, САД, Либан, Египет и во Саудиска Арабија, кај 158 деца и адолесценти на возраст ≥ 6 до < 18 години со болест на српестите клетки, коишто претходно биле вакцинирани со една или со повеќе дози од 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина најмалку 6 месеци пред вклучувањето во студијата. По првата вакцинација Превенар 13 ги поттикнал нивоата на антитела, измерени и со IgG GMC и со OPA GMT, коишто биле статистички значително повисоки во споредба со нивоата пред вакцинацијата. Имунолошките одговори по втората доза биле споредливи со оние по првата доза. Една година по примената на втората доза нивоата на антитела измерени со помош на IgG GMCs и на OPA GMTs биле повисоки од нивоата забележани пред примената на првата доза Превенар 13, со исклучок на IgG GMCs за серотиповите 3 и 5, коишто имале нумерички слични вредности.

Дополнителни податоци за имуногеноста на Превенар (7-валентен): деца со болест на српестите клетки

Имуногеноста на Превенар била испитувана во отворена мултицентрична студија кај 49 доенчиња со болест на српестите клетки. Децата биле вакцинирани со Превенар (3 дози на растојание од еден месец започнувајќи од 2-месечна возраст), 46 од овие деца исто така примиле и 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина на возраст од 15 до 18 месеци. По примарната имунизација 95,6% од испитаниците имале нивоа на антитела од најмалку 0,35 $\mu\text{g/ml}$ за сите седум серотипови кои се наоѓаат во Превенар. По вакцинирањето со полисахаридната вакцина било забележано значително зголемување на концентрациите на антителата за седумте серотипови, што посочува на тоа дека била воспоставена добра имунолошка меморија.

ХИВ-инфекција

Деца и возрасни лица, коишто претходно не биле вакцинирани со пневмококна вакцина

ХИВ-инфицирани деца и возрасни лица со $\text{CD} \geq 200$ клетки/ μL (средна вредност 717,0 клетки/ μL), со вирално оптоварување $< 50\,000$ копии/ ml (средна вредност 2090,0 копии/ ml), без активна болест поврзана со СИДА и коишто претходно не биле вакцинирани со пневмококна вакцина, примиле 3 дози Превенар 13. Потоа, во склад со општите препораки, била аплицирана седмечна доза од 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина. Вакцините биле аплицирани на интервали од еден месец. Имунолошките одговори биле проценувани кај 259 – 176 испитаници подобни за проценка приближно еден месец по секоја доза од вакцината. По првата доза Превенар 13 ги поттикнал нивоата на антителата, измерени и со IgG GMC и со OPA GMC, коишто биле статистички значително повисоки во споредба со нивоата пред вакцинацијата. По втората и по третата доза Превенар 13 имунолошките одговори биле слични со оние по првата доза или поголеми од нив.

Возрасни лица претходно вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина

ХИВ-инфицирани возрасни лица на возраст ≥ 18 години со $\text{CD4} \geq 200$ клетки/ μL (средна вредност 609,1 клетки/ μL) и со вирално оптоварување $< 50\,000$ копии/ ml (средна вредност 330,6 копии/ ml), коишто биле без активна болест поврзана со СИДА и биле претходно вакцинирани со 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина дадена најмалку 6 месеци пред вклучувањето, примиле 3 дози Превенар 13 – при вклучувањето, на 6 месеци и на 12 месеци по првата доза

Превенар 13. Имунолошките одговори биле проценувани кај 231 – 255 испитаници подобни за проценка, приближно еден месец по секоја доза Превенар 13. По првата доза Превенар 13 ги поттикнал нивоата на антителата, измерени и со IgG GMC и со OPA GMT, коишто биле статистички значително повисоки во споредба со нивоата пред вакцинацијата. По втората и по третата доза Превенар 13 имунолошките одговори биле споредливи со оние по првата доза или поголеми од нив. Во студијата 162 испитаници примиле една претходна доза 23-валентна пневмококна полисахаридна вакцина, 143 испитаници примиле по две претходни дози и 26 испитаници – повеќе од 2 претходни дози 23-валентна полисахаридна вакцина. Испитаниците коишто примиле две или повеќе дози 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина покажале сличен имунолошки одговор во споредба со испитаниците коишто примиле една претходна доза.

Трансплантација на хематопоеетски матични клетки

Деца и возрасни лица со алогена трансплантација на хематопоеетски матични клетки (HSCT) на возраст ≥ 2 години, со комплетна хематолошка ремисија на основната болест или со многу добра делумна ремисија во случај на лимфом и на миелом, примиле 3 дози Превенар 13 во интервал од најмалку 1 месец меѓу дозите. Првата доза била дадена од 3 до 6 месеци по HSCT. Четвртата (бустер) доза Превенар 13 била дадена 6 месеци по третата доза. Во склад со општите препораки, еден месец по четвртата доза Превенар 13 била дадена единечна доза од 23-валентната пневмококна полисахаридна вакцина. Имунолошките одговори измерени со IgG GMCs биле проценувани кај 168 – 211 испитаници подобни за проценка, приближно еден месец по вакцинирањето. Превенар 13 поттикнал зголемување на нивоата на антитела по секоја доза Превенар 13. Имунолошките одговори по четвртата доза Превенар 13 биле значително зголемени за сите серотипови во споредба со имунолошките одговори по третата доза. Титрите на функционалните антитела (OPA-титри) не биле измерени во оваа студија.

5.2 Фармакокинетски својства

Не е применливо.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Неклиничките податоци не покажуваат посебен ризик за луѓето врз база на конвенционалните фармаколошки студии за безбедноста, за токсичноста при еднократно и при повторено дозирање, за локалната толеранција и за токсичноста врз репродукцијата и развојот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

Натриум хлорид
Килибирна киселина
Полисорбат 80
Вода за инјекции

За адјувантите, видете го делот 2.

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилноста, овој медицински продукт не треба да се меша со други медицински продукти.



6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2 °C – 8 °C). Да не се замрзнува.

Лекот Превенар 13 е стабилен на температура до 25 °C во тек на 4 дена. До крајот на овој период лекот Превенар 13 треба да се употреби или да се отстрани, доколку не е употребен. Овие податоци служат како насока за здравствените работници во случај на привремени температурни отстапувања.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

0,5 ml суспензија за инјектирање во наполнет инјекциски шприц (стакло тип I) со клип (хлоробутилна гума што не содржи латекс) и со заштитно капаче на врвот (изопрен бромобутилна гума што не содржи латекс).

Пакувања од 1 и од 10 наполнети инјекциски шприцови со игли.

Сите пакувања не се секогаш достапни на пазарот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи, односно отпадните материјали

За време на чувањето, може да се појави бел талог и бистра течност над талогот (супернатант). Ова не претставува знак на расипување.

Пред употреба, вакцината треба добро да се протресе за да се добие бела хомогена суспензија пред да се истисне воздухот од шприцот и визуелно да се прегледа за евентуално присуство на туѓи честички и/или промени во физичкиот изглед. Да не се употребува ако што било од наведеното е присутно.

Нема посебни упатства за отстранување.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните прописи.

7 ПОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Парсо Интернационал ДООЕЛ Скопје,
ул. 34 бр.5 Илинден,
1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ(-ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕТО(-ЈАТА) ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПРЕВЕНАР 13, 1 наполнет инјекциски шприц со игла: 11-7136/2 од 24.09.2018

ПРЕВЕНАР 13, 10 наполнет инјекциски шприц со игла: 11-7137/2 од 24.09.2018

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

25.09.2012/16.03.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Мај 2020 год.

