

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prevenar suspensie voor injectie in voorgevulde spuit  
Pneumokokkensacharidenconjugaatvaccin, geadsorbeerd

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis van 0,5 ml bevat:

Pneumokokkenpolysacharide serotype 4*	2 microgram
Pneumokokkenpolysacharide serotype 6B*	4 microgram
Pneumokokkenpolysacharide serotype 9V*	2 microgram
Pneumokokkenpolysacharide serotype 14*	2 microgram
Pneumokokkenoligosacharide serotype 18C*	2 microgram
Pneumokokkenpolysacharide serotype 19F*	2 microgram
Pneumokokkenpolysacharide serotype 23F*	2 microgram

\* geconjugeerd aan het dragereiwit CRM<sub>197</sub> en geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,5 mg)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in voorgevulde spuit.

Het vaccin is een homogene witte suspensie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie tegen ziekten veroorzaakt door de serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F van *Streptococcus pneumoniae* (waaronder sepsis, meningitis, pneumonie, bacteriëmie en acute otitis media) bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 2 maanden tot 5 jaar (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Voor het aantal doses dat toegediend moet worden in de verschillende leeftijdsgroepen, zie rubriek 4.2.

Het gebruik van Prevenar dient te worden bepaald op basis van officiële aanbevelingen waarbij rekening wordt gehouden met de impact van invasieve ziekten in verschillende leeftijdsgroepen en de variabiliteit van epidemiologie van serotypen in verschillende geografische gebieden (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Het vaccin dient te worden toegediend als intramusculaire injectie. De voorkeurplaatsen zijn het anterolateraal aspect van de dij (musculus vastus lateralis) van de zuigeling of de deltoïdspier van de bovenarm bij jonge kinderen.

#### Immunisatieschema's:

De immunisatieschema's voor Prevenar dienen gebaseerd te zijn op officiële aanbevelingen.

Zuigelingen van 2 - 6 maanden: De aanbevolen primaire vaccinatieserie bestaat uit drie doses, elk van 0,5 ml, de eerste dosis normaliter gegeven op de leeftijd van 2 maanden en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een vierde dosis wordt aanbevolen in het tweede levensjaar.

Als Prevenar wordt toegediend als onderdeel van een routinematig immunisatieprogramma voor zuigelingen, kan een alternatief schema overwogen worden dat bestaat uit een 2-dosesschema. De eerste dosis kan worden toegediend vanaf een leeftijd van 2 maanden met een tweede dosis ten minste 2 maanden later en een derde (booster)dosis op de leeftijd van 11-15 maanden (zie rubriek 5.1).

Voorheen ongevaccineerde oudere zuigelingen en kinderen:

Zuigelingen van 7 tot 11 maanden: twee doses, elk van 0,5 ml met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. Een derde dosis wordt aanbevolen in het tweede levensjaar.

Kinderen van 12 tot 23 maanden: twee doses, elk van 0,5 ml met een interval tussen de doses van ten minste 2 maanden.

Kinderen van 24 maanden tot 5 jaar: één enkele dosis.

De noodzaak voor een booster dosis na deze immunisatieschema's is niet vastgesteld.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor (één van) de hulpstof(fen) of voor het difterietoxoïd.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Zoals dat ook voor andere vaccins geldt, dient de toediening van Prevenar te worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute matige of ernstige ziekte met koorts lijden.

Zoals bij alle injecteerbare vaccins dienen passende medische behandeling en toezicht altijd direct beschikbaar te zijn voor het geval zich in zeldzame gevallen een anafylactische reactie voordoet als gevolg van toediening van het vaccin.

Bij toediening van de primaire immunisatieserie aan zeer premature kinderen (geboren  $\leq$  28 weken zwangerschap) moet rekening worden gehouden met het potentiële risico op apneu en de benodigde controle van de ademhaling gedurende 48-72 uur, vooral bij kinderen met een voorgeschiedenis van onvoldoende rijping van de longen. Aangezien het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep kinderen, moet vaccinatie niet worden onthouden of uitgesteld.

Prevenar zal niet beschermen tegen andere serotypen van *Streptococcus pneumoniae* dan die welke zich in het vaccin bevinden, noch tegen andere micro-organismen die invasieve ziekten of otitis media veroorzaken.

Dit vaccin mag niet worden gegeven aan zuigelingen of kinderen met trombocytopenie of een stollingsstoornis die een contra-indicatie zou vormen voor een intramusculaire injectie, tenzij de mogelijke voordelen duidelijk opwegen tegen het risico van toediening.

Hoewel een antilichaamrespons op het difterietoxoïd kan plaatsvinden, kan immunisatie met dit vaccin de gewone immunisatie tegen difterie niet vervangen.

Voor kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar werd een immunisatieschema gehanteerd bestaande uit een enkele dosis. Bij kinderen ouder dan 24 maanden werd een hoger percentage lokale reacties gezien dan bij zuigelingen (zie rubriek 4.8).

Kinderen met een verstoorde immuunrespons, of die nu veroorzaakt wordt door toepassing van immunosuppressieve therapie, een genetisch defect, HIV-infectie of een andere oorzaak, kunnen een verminderde antilichaamrespons hebben op actieve immunisatie.

Beperkte gegevens hebben aangetoond dat Prevenar (primaire serie van drie doses) een acceptabele immuunrespons induceert bij kinderen met sikkelcelziekte met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar

met dat wat bij niet-hoge-risicogroepen werd waargenomen (zie rubriek 5.1). Gegevens over veiligheid en immunogeniciteit zijn nog niet beschikbaar voor kinderen in andere specifieke groepen met een verhoogd risico voor invasieve pneumokokkeninfecties (bijv. kinderen met een andere aangeboren disfunctie of verkregen miltdisfunctioneren, HIV-infectie, maligniteiten, nefrotisch syndroom). Vaccinatie in groepen met een verhoogd risico dient op individuele basis te worden overwogen.

Kinderen onder de 2 jaar dienen de bij de leeftijd passende Prevenar-vaccinatieserie te krijgen (zie rubriek 4.2). Het gebruik van pneumokokkenconjugaatvaccin vervangt niet het gebruik van 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccins bij kinderen ouder dan 24 maanden met aandoeningen die hen een groter risico opleveren voor invasieve ziekten door *Streptococcus pneumoniae* (zoals sikkelcelziekte, asplenie, HIV-infectie, chronische ziekten, of die immuungecompromiteerd zijn). Wanneer aanbevolen dienen kinderen met een leeftijd  $\geq 24$  maanden die risico lopen en al een eerste dosis Prevenar hebben gehad het 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin te ontvangensacharide. Het interval tussen de toediening van het pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar) en het 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin dient niet minder dan 8 weken te bedragen. Er zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of de toediening van 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin aan voorheen ongevacineerde kinderen of kinderen die een eerste dosis Prevenar hebben gehad, zou kunnen resulteren in hyporesponsiviteit op verdere doses Prevenar.

Wanneer Prevenar gelijktijdig wordt toegediend met hexavalente vaccins (DTaK/Hib(PR-P-T)/IPV/HepB) dient de behandelend arts zich ervan bewust te zijn dat gegevens van klinische studies erop wijzen dat het percentage koortsreacties hoger was dan bij toediening van het hexavalente vaccin alleen. Deze reacties waren merendeels matig (tot en met 39 °C) en van voorbijgaande aard (zie rubriek 4.8).

Antipyretische behandeling dient te worden gestart in overeenstemming met de plaatselijke behandelingsrichtlijnen.

Profylactische antipyretische medicatie wordt aanbevolen:

- voor alle kinderen die Prevenar tegelijkertijd krijgen toegediend met vaccins met hele pertussiscellen vanwege het hogere percentage koortsreacties (zie rubriek 4.8).
- voor kinderen met epileptische stoornissen of kinderen met een voorgeschiedenis van koortstuipen.

Dien Prevenar niet intraveneus toe.

Zoals voor elk vaccin geldt, kan het zijn dat Prevenar niet alle personen die het vaccin krijgen beschermt tegen pneumokokkenziekte. Bovendien wordt bij vaccinserotypen verwacht dat de bescherming tegen otitis media substantieel lager is dan de bescherming tegen invasieve ziekten. Aangezien otitis media wordt veroorzaakt door vele andere organismen dan de pneumokokkenserotypen die in het vaccin gerepresenteerd worden, wordt verwacht dat de bescherming tegen alle otitis media laag is (zie rubriek 5.1)

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Prevenar kan tegelijk worden toegediend met andere pediatrische vaccins volgens de aanbevolen immunisatieschema's. Verschillende injecteerbare vaccins dienen altijd op verschillende injectieplaatsen te worden toegediend.

De immunrespons op routinematig toegediende pediatrische vaccins die tegelijkertijd met Prevenar op een andere injectieplaats werden toegediend werd beoordeeld in 7 gecontroleerde klinische studies. De antilichaamrespons tegen het Hib-tetanuseiwitconjugaatvaccin (PRP-T), het tetanusvaccin en het hepatitis-B-vaccin (HepB) was gelijk aan de controles. Voor CRM-gebaseerd Hib-conjugaatvaccin werd een versterking gezien van de antilichaamrespons tegen Hib en difterie in de zuigelingenseries. Bij de booster werd enige suppressie van het Hib-antilichaamniveau gezien, maar alle kinderen hadden beschermende niveaus. Inconsistente reductie in respons op zowel pertussisantigenen als op geïnactiveerd poliovaccin (IPV) werden gezien. De klinische relevantie van deze interacties is niet

bekend. Beperkte resultaten uit open-labelstudies lieten een acceptabele respons zien op BMR en varicella.

Gegevens over gelijktijdige toediening van Prevenar met Infanrix hexa (DTaK/ Hib(PRPR-T)/IPV/HepB-vaccin) hebben geen klinisch relevante beïnvloeding van de antilichaamrespons op elk individueel antigeen aangetoond, indien gegeven in de vorm van een uit 3 doses bestaande primaire vaccinatie.

Er zijn momenteel geen voldoende gegevens voorhanden over beïnvloeding door gelijktijdige toediening van andere hexavalente vaccins met Prevenar.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van Prevenar en meningokokken-C-conjugaatvaccins (MnCC). Echter, data van een combinatievaccin in onderzoek (9 valent pneumokokken-CRM<sub>197</sub>-proteïneconjugaatvaccin en meningokokkenserogroep-C-CRM<sub>197</sub>-proteïneconjugaatvaccin (9vPnC-MnCC)) dat onder andere dezelfde 7 geconjugeerde pneumokokken serotypen bevat als Prevenar, hebben aangetoond dat MnC-serumbactericideantilichaamtiteren lager waren bij patiënten die deze combinatie kregen dan bij patiënten die alleen MnCC-vaccin kregen, hoewel bijna alle patiënten titers bereikten van ten minste 1:8. Bovendien, na afronding van de primaire series, neigden de MnC-antilichamen op de leeftijd van 12 maanden lager te zijn bij kinderen die het combinatievaccin kregen.

De voorschrijvend arts dient derhalve deze mogelijke immuuninterferentie in de antilichaam respons tussen Prevenar en MnCC vaccin af te wegen tegen het gemak van gelijktijdige toediening van deze vaccins.

In een klinische studie waarin separate toediening werd vergeleken met gelijktijdige toediening van Prevenar (drie doses bij 2, 3,5 en 6 maanden en een booster dosis bij ongeveer 12 maanden) en Meningitec (meningokokken C conjugaatvaccin, twee dosis bij 2 en 6 maanden en een booster dosis bij ongeveer 12 maanden) was er geen bewijs van immuuninterferentie tussen de twee conjugaatvaccins na de eerste series of na de booster doses.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Prevenar is niet bedoeld voor gebruik bij volwassenen. Gegevens over de veiligheid van het vaccin bij gebruik tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding zijn niet beschikbaar.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van het vaccin is beoordeeld in verschillende gecontroleerde klinische studies waarbij meer dan 18.000 gezonde zuigelingen (6 weken tot 18 maanden) waren betrokken. De meeste veiligheidservaring komt van het werkzaamheidsonderzoek waarin 17.066 zuigelingen 55.352 doses Prevenar kregen. Ook de veiligheid bij voorheen niet gevaccineerde oudere kinderen is vastgesteld.

Bij alle studies werd Prevenar tegelijkertijd toegediend met de aanbevolen kindervaccins.

Onder de vaakst gemelde bijwerkingen zijn reacties op de plaats van injectie en koorts.

Geen consistente verhoogde lokale of systemische reacties binnen herhaalde doses werden gezien tijdens de primaire series of bij de booster dosis, uitgezonderd een hoger percentage voorbijgaande gevoeligheid (36,5%) en gevoeligheid die beperkend was in de beweging van de ledematen (18,5%) die werden gezien bij de booster dosis.

Bij oudere kinderen die een enkele dosis vaccin kregen werd een hoger percentage lokale reacties, gemeld dan eerder beschreven bij zuigelingen. Deze reacties waren voornamelijk van voorbijgaande aard. In een postlicentiestudie onder 115 kinderen tussen de leeftijd van 2 en 5 jaar, werd gevoeligheid

gemeld bij 39,1% van de kinderen; bij 15,7% van de kinderen was de gevoeligheid beperkend voor beweging van de ledematen. Roodheid werd gemeld bij 40% van de kinderen, en induratie werd bij 32,2% van de patiënten gemeld. Roodheid of induratie met een diameter  $\geq 2$  cm werd bij respectievelijk 22,6% en 13,9% van de kinderen gemeld.

Wanneer Prevenar gelijktijdig werd toegediend met hexavalente vaccins (DTaK/Hib(PRP-T)/IPV/HepB) werd per dosis koorts (vanaf 38 °C) gemeld bij 28,3% tot 48,3% van de zuigelingen in de groep die gelijktijdig Prevenar en het hexavalente vaccin toegediend kregen in vergelijking tot 15,6% tot 23,4% in de groep die alleen het hexavalente vaccin toegediend kregen.

Koorts boven 39,5 °C per dosis werd waargenomen bij 0,6% tot 2,8% van de zuigelingen die Prevenar en hexavalente vaccins toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

De reactiviteit was hoger bij kinderen die tegelijkertijd vaccins met hele pertussiscellen kregen toegediend. In een studie met 1.662 kinderen, werd koorts  $\geq 38$  °C gemeld bij 41,2% van de kinderen die Prevenar tegelijkertijd kregen toegediend met DTP vergeleken met 27,9% in de controlegroep. Koorts  $> 39$  °C werd gemeld bij 3,3% van de kinderen vergeleken met 1,2% in de controlegroep.

Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken of na marketing zijn opgesomd voor alle leeftijdsgroepen volgens orgaanklasse en frequentie in de volgende tabel. De frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak:  $\geq 1/10$ , vaak:  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$ , soms:  $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$ , zelden:  $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$ , zeer zelden:  $\leq 1/10.000$ .

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:**

Zeer zelden: Lymfadenopathie gelokaliseerd in het gebied rond de injectieplaats.

#### **Immuunsysteemaandoeningen:**

Zelden: Overgevoelighedsreacties zoals anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock, angioneurotisch oedeem, bronchospasme, dyspneu, gezichtsoedeem.

#### **Zenuwstelselaandoeningen:**

Zelden: Insulten, inclusief febriele insulten.

#### **Maagdarmstelselaandoeningen:**

Zeer vaak: Braken, diarree, verminderde eetlust.

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen:**

Soms: Uitslag/urticaria.

Zeer zelden: Erythema multiforme.

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

Zeer vaak: Reacties op de plaats van injectie (bijv. erytheem, induratie/zwelling, pijn/gevoeligheid); koorts  $\geq 38$  °C, prikkelbaarheid, huilen, slaperigheid, onrustige slaap.

Vaak: Zwelling/induratie en erytheem  $> 2,4$  cm op de injectieplaats, gevoeligheid die bewegingen beperkt, koorts  $> 39$  °C.

Zelden: Hypotoon-hyporesponsieve episode, overgevoelighedsreacties op de injectieplaats (bijv. dermatitis, pruritus, urticaria), blozen.

Apneu bij zeer premature kinderen ( $\leq 28$  weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn meldingen geweest van overdosering met Prevenar, inclusief gevallen van toediening van een hogere dan de aanbevolen dosis en gevallen van vervolgdoses die dichter op de vorige dosis zijn toegediend dan is

aanbevolen. Bij het merendeel der individuen zijn geen bijwerkingen gerapporteerd. Bijwerkingen die gemeld zijn bij een overdosering zijn in het algemeen ook gemeld bij aanbevolen enkelvoudige doses Prevenar.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: pneumokokkenvaccins, ATC-code: J07AL02

#### Immunogeniteit

Significante antilichaamtoenames (gemeten d.m.v. ELISA) werden waargenomen voor alle vaccinserotypen na een primaire 3-dosisserie van Prevenar bij zuigelingen en na booster doses hoewel geometrisch gemiddelde concentraties varieerden tussen de 7 serotypen. Het is ook aangetoond dat Prevenar functionele antilichamen tegen alle vaccinserotypen na de primaire serie kan opwekken (gemeten d.m.v. opsonofagocytose). De persistentie van antilichamen op de lange termijn is niet onderzocht na toediening van een primaire serie plus booster aan zuigelingen of na toediening van enkelvoudige 'priming' doses aan oudere kinderen. Toediening van ongeconjugeerde pneumokokkenpolysachariden op de leeftijd van 13 maanden na de primaire serie met Prevenar wekte een anamnestic antilichaamreactie op voor de 7 serotypen in het vaccin, hetgeen aantoont dat 'priming' was opgetreden.

De immunogeniteit van een primaire 2-dosisserie bij zuigelingen plus een booster op de leeftijd van ongeveer 1 jaar is in enkele studies gedocumenteerd. De meeste data hebben aangetoond dat kleinere aantallen zuigelingen antilichaamreacties van  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  (de aanbevolen referentie-antilichaamconcentratie van de WHO)<sup>2</sup> tegen serotypen 6B en 23F na primaire 2-dosisseries bereikten als het direct of indirect werd vergeleken met primaire 3-dosisseries. Bovendien waren na een 2-dosis zuigelingenserie geometrisch gemiddelde concentraties lager voor antilichamen tegen de meeste serotypen dan na een 3-dosis zuigelingenserie. Echter, antilichaamreacties tegen booster doses bij peuters na 2-dosis of 3-dosis zuigelingenseries waren vergelijkbaar voor alle 7 vaccinserotypen en toonden aan dat beide zuigelingenregimes adequate 'priming' hadden opgewekt.

Significante antilichaamtoenames (gemeten d.m.v. ELISA) tegen alle vaccinserotypen werden waargenomen na toediening van enkelvoudige doses Prevenar aan kinderen in de leeftijd van 2 tot 5 jaar. Antilichaamconcentraties waren vergelijkbaar met die welke bereikt werden na een 3-dosis zuigelingenserie en een booster dosis op de leeftijd tot 2 jaar. Er zijn geen werkzaamheidsstudies uitgevoerd in de populatie van 2- tot 5-jarigen.

De werkzaamheid van de primaire 2-dosis zuigelingenserie plus een booster is in klinisch onderzoek niet vastgesteld en de klinische consequenties van lagere antilichaamconcentraties tegen serotypen 6B en 23F na de 2-dosis zuigelingenserie zijn niet bekend.

#### Werkzaamheid tegen invasieve ziekten

Schattingen van de Werkzaamheid tegen invasieve ziekten werden verkregen in de VS-bevolking waar de serotypedekking van het vaccin varieerde van 80 tot 89%. Epidemiologische data tussen 1988 en 2003 laten zien dat in Europa de dekking lager is en varieert van land tot land. Prevenar moet daarom tussen de 54% en 84% van de isolaten uit invasieve pneumokokkeninfecties dekken bij Europese kinderen onder de leeftijd van 2 jaar. Bij Europese kinderen tussen de 2 en 5 jaar, moet Prevenar ongeveer 62% tot 83% van de klinische isolaten verantwoordelijk voor invasieve pneumokokkeninfecties dekken. Naar schatting meer dan 80% van de antibioticaresistente bacteriestammen zal worden gedekt door de serotypen die in het vaccin zijn opgenomen. De vaccin-

---

<sup>2</sup> WHO technisch rapport Nr. 927, 2005; Appendix serological criteria for calculation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants.

serotypedekking in de pediatrie populatie neemt af naarmate de leeftijd toeneemt. De afname in de incidentie van invasieve pneumokokkeninfecties die wordt gezien bij oudere kinderen, kan gedeeltelijk komen door een op natuurlijke wijze verworven immuniteit.

De Werkzaamheid tegen invasieve ziekten is onderzocht tijdens een grootschalig, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek bij een uit verscheidene etnische groepen bestaande populatie in Noord-Californië (Kaiser Permanente trial). Meer dan 37.816 zuigelingen werden ingeënt met ofwel Prevenar of een controlevaccin (geconjugerd vaccin met meningokokken van groep C) op de leeftijd van 2, 4, 6 en 12-15 maanden. Op het moment van de studie dekten de serotypen die in het vaccin zijn opgenomen voor 89% van de invasieve pneumokokkeninfecties.

Een totaal van 52 patiënten met invasieve ziekte veroorzaakt door serotypen uit het vaccin had zich opgebouwd in een uitgebreide geblindeerde follow-up periode tot 20 april 1999. De schatting van vaccinserotypenpecifieke werkzaamheid was 94% (95% BI: 81, 99) bij de intent-to-treat-populatie en 97% (95% BI: 85, 100) bij de per protocol (volledig geïmmuniseerd) populatie (40 patiënten). In Europa variëren de schattingen voor Werkzaamheid bij kinderen jonger dan 2 jaar van 51% tot 79% als men de vaccindekking tegen serotypen die invasieve ziekten veroorzaken in overweging neemt.

### Werkzaamheid tegen pneumonie

In de Kaiser Permanente trial was de Werkzaamheid 87,5% (95%BI: 7, 99) tegen bacteriële pneumonie veroorzaakt door vaccinserotypen van *S. pneumoniae*.

De werkzaamheid (microbiologische bevestiging van de diagnose werd niet uitgevoerd) tegen niet-bacteriële pneumonie werd ook vastgesteld. Aangezien vele pathogenen buiten de pneumokokkenserotypen die in het vaccin vertegenwoordigd zijn bij kunnen dragen aan de last van pneumonie bij kinderen, wordt verwacht dat bescherming tegen alle klinische pneumonieën lager is dan bij invasieve pneumokokkeninfecties. In de per-protocol analyse was de geschatte risicoreductie voor de eerste episode van klinische pneumonie met afwijkende thoraxfoto (gedefinieerd als de aanwezigheid van infiltraten tot buiten het perihilaire gebied, consolidatie of empyeem) 20,5% (95% BI: 4,4, 34,0). Reductie in pneumonie met abnormale borstradiogram was het grootst in het eerste levensjaar (32,2%; 95% BI: 5,2, 38,1).

### Werkzaamheid tegen otitis media

Acute otitis media (AOM) is een gewone kinderziekte met verschillende etiologieën. Bacteriën kunnen verantwoordelijk zijn voor 60-70% van de klinische episodes van AOM. De pneumokok is verantwoordelijk voor 30-40% van alle bacteriële AOM en een grotere fractie van ernstige AOM. In theorie zou Prevenar voor ongeveer 60-80% van de serotypen kunnen voorkomen dat zij pneumokokken-AOM veroorzaken. Geschat wordt dat Prevenar 6-13% van alle klinische episodes van AOM zou kunnen voorkomen.

De werkzaamheid van Prevenar tegen acute otitis media (AOM) werd bepaald in een gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek met 1.662 Finse zuigelingen die ofwel met Prevenar of met een controlevaccin (Hepatitis B-vaccin) werden geïmmuniseerd op de leeftijd van 2, 4, 6 en 12-15 maanden. De schatting van Werkzaamheid van het vaccin tegen AOM door een serotype uit het vaccin, het primaire eindpunt van het onderzoek, was 57% (95% BI: 44, 67) in de per-protocol analyse en 54% (95% BI: 41, 64) in de intent-to-treat-analyse. Een verhoging van 33% (95% BI: -1, 80) van het aantal gevallen van AOM door serogroepen die niet in het vaccin zitten werd gezien bij de geïmmuniseerde personen. Echter, het totale voordeel bedroeg 34% (95% BI: 21, 45) reductie in de incidentie van alle door pneumokokken veroorzaakte AOM. De impact van het vaccin op het totale aantal episodes van otitis media ongeacht de etiologie was een reductie van 6% (95% BI: -4, 16).

Een subgroep van kinderen in deze studie werd gevolgd tot de leeftijd van 4 of 5 jaar. In deze follow-up was de werkzaamheid van het vaccin voor frequente OM (gedefinieerd als ten minste 3 episodes binnen zes maanden) 18% (95% BI: 1, 32), voor chronische otitis media met effusie 50% (95% BI: 15, 71), en voor tympanostomiebuisjesplaatsing 39% (95% BI: 4, 61).

De werkzaamheid van Prevenar tegen AOM werd onderzocht als secundair eindpunt in de Kaiser Permante trial. De kinderen werden gevolgd tot de leeftijd van 3,5 jaar. De impact van het vaccin op het totale aantal episodes van otitis media ongeacht etiologie was een reductie van 7% (95% BI: 4, 10). Het effect van het vaccin in de per-protocol analyse was een reductie van 9% (95% BI: 3, 15) op recidiverende AOM (gedefinieerd als 3 episodes in zes maanden of 4 episodes in één jaar) of een reductie van 23% (95% BI: 7, 36) voor recidiverende AOM (5 episodes in zes maanden of 6 episodes in één jaar). Tympanostomiebuisjesplaatsing werd met 24% (95% BI: 12, 35) gereduceerd in de per-protocol analyse en met 23% (95% BI: 11, 34) in de intent-to-treat-analyse.

### Werkzaamheid

De werkzaamheid van Prevenar tegen invasieve pneumokokkeninfecties (d.w.z. bescherming verkregen door vaccinatie en van groepsimmunitet als gevolg van verminderde transmissie van vaccinserotypen in de populatie) is onderzocht in nationale immunisatieprogramma's waarbij 3-dosis of 2-dosis zuigelingenseries betrokken waren, elk met booster doses.

In de VS werd in 2000 algemene vaccinatie met Prevenar geïntroduceerd waarbij gebruik wordt gemaakt van een vier-dosisserie bij zuigelingen en een vervolgprogramma voor kinderen tot 5 jaar. Vaccinwerkzaamheid tegen invasieve pneumokokkeninfecties veroorzaakt door vaccinserotypen werd onderzocht bij 3- tot 59-maanden oude kinderen gedurende de eerste vier jaren van implementatie van het programma. In vergelijking tot geen vaccinatie, waren puntschattingen voor de werkzaamheid van 2-, 3- of 4-doses gegeven volgens een zuigelingenschema vergelijkbaar: 96% (95% BI 88-99); 95% (95% BI 88-99); en 100% (95% BI 94-100), respectievelijk. In dezelfde tijd was in de VS een 94% reductie in vaccintype invasieve pneumokokkeninfecties bij personen jonger dan 5 jaar in vergelijking tot een pre-vaccinatieuitgangswaarde (1998/99). Parallel daaraan was een 62% reductie in vaccintype invasieve pneumokokkeninfecties bij personen ouder dan 5 jaar. Dit indirecte of groepseffect is het gevolg van een vermindering van transmissie van vaccinserotypen van geïmmuniseerde jonge kinderen naar de rest van de bevolking en valt samen met verminderde nasofaryngeaal dragerschap van vaccinserotypen.

In Quebec, Canada, werd Prevenar geïntroduceerd op de leeftijd van 2, 4 en 12 maanden met een vervolgprogramma van een enkele dosis bij kinderen tot een leeftijd van 5 jaar. Tijdens de eerste twee jaren van het programma, met een dekking van meer dan 90%, was de waargenomen werkzaamheid tegen invasieve pneumokokkeninfecties veroorzaakt door vaccinserotypen 93% (95% BI 75-98) voor de 2-dosis zuigelingenserie en 100% (95% BI 91-100) voor het complete schema.

Voorlopige gegevens uit Engeland en Wales, die gerapporteerd werden minder dan 1 jaar na introductie van routinematige immunisatie bij 2, 4 en 13 maanden met een enkelvoudige dosisvervolgprogramma voor kinderen in de leeftijd van 13 tot 23 maanden, hebben gesuggereerd dat de effectiviteit van dit schema lager kan zijn tegen serotype 6B dan tegen andere serotypen in het vaccin.

De werkzaamheid van een primaire 2-dosisserie is niet vastgesteld voor pneumonie of acute otitis media.

### Aanvullende immunogeniciteitsgegevens

De immunogeniciteit van Prevenar is onderzocht in een open-label, multicenter onderzoek onder 49 zuigelingen met sikkelcelziekte. De kinderen werden gevaccineerd met Prevenar (3 doses met een maand tussen de doses vanaf de leeftijd van 2 maanden) en 46 van deze kinderen kregen ook een 23-valent pneumokokkenpolysacharideconjugaatvaccin op de leeftijd van 15-18 maanden. Na de eerste immunisatie had 95,6% van de subjecten antilichaamwaarden van ten minste 0,35 µg/ml voor alle zeven serotypen die in Prevenar gevonden worden. Er werd een significante stijging gezien in de concentraties van antilichamen tegen de zeven serotypen na de polysacharidevaccinatie, wat suggereert dat het immunologisch geheugen goed tot stand gekomen was.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Beoordeling van farmacokinetische eigenschappen is niet beschikbaar voor vaccins.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Bij een toxiciteitsonderzoek van herhaalde intramusculaire doses (13 weken, 5 injecties, elke drie weken 1) geconjugeerd pneumokokkenvaccin bij konijnen waren geen aanwijzingen voor significante lokale of systemische toxische effecten.

Herhaalde-dosis-toxiciteitsonderzoeken (13 weken, 7 injecties van de klinische dosering, om de week 1, gevolgd door een herstelperiode van 4 weken) van subcutaan Prevenar bij ratten en apen gaven geen aanwijzingen voor enige significante lokale of systemische effecten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml suspensie voor injectie in voorgevulde spuit (type 1 glas) met een plunjerstaaf (polypropyleen), een plunjerstopper (latexvrij grijs butylrubber) en een tipbeschermdopje (latexvrij grijs butylrubber). Verpakkingsgrootte van 1 en 10 spuiten met of zonder naald en grootverpakking van 5 verpakkingen met 10 voorgevulde spuiten zonder naald..

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Na opslag kan een wit neerslag en een heldere bovenstaande vloeistof worden waargenomen.

Het vaccin moet goed worden geschud om een homogene, witte suspensie te verkrijgen en moet vóór toediening visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en/of een verandering in het fysieke voorkomen. Niet gebruiken als de inhoud er anders uitziet.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wyeth Lederle Vaccines S.A.  
Rue du Bosquet, 15  
B-1348 Louvain-la-Neuve  
België

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/00/167/003  
EU/1/00/167/004  
EU/1/00/167/006  
EU/1/00/167/007  
EU/1/00/167/008

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/02/2001  
Datum van laatste hernieuwing: 12/04/2006

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**