

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prevenar 13 suspensie voor injectie
Pneumokokkenpolysacharidenconjugaatvaccin (13-valent, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Pneumokokkenpolysacharide serotype 1 ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 3 ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 4 ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 5 ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 6A ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 6B ¹	4.4 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 7F ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 9V ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 14 ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 18C ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 19A ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 19F ¹	2.2 µg
Pneumokokkenpolysacharide serotype 23F ¹	2.2 µg

¹Geconjugerd aan het dragereiwit CRM₁₉₇ en geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat (0,125 mg aluminium).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie.
Het vaccin is een homogene witte suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Actieve immunisatie voor de preventie van invasieve ziekten, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 6 weken tot 5 jaar. Zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke pneumokokkenserotypen.

Het gebruik van Prevenar 13 dient te worden bepaald op basis van officiële aanbevelingen waarbij rekening wordt gehouden met zowel de impact van invasieve ziekten in verschillende leeftijdsgroepen als met de variabiliteit van de epidemiologie van serotypen in verschillende geografische gebieden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De immunisatieschema's voor Prevenar 13 dienen gebaseerd te zijn op officiële aanbevelingen.

Het wordt aanbevolen dat zuigelingen die een eerste dosis Prevenar 13 krijgen het vaccinatieschema met Prevenar 13 afmaken.

Zuigelingen van 6 weken - 6 maanden:

Drie-doses primaire serie

De aanbevolen immunisatieserie bestaat uit vier doses, elk van 0,5 ml. De primaire zuigelingenserie bestaat uit drie doses, de eerste dosis gewoonlijk gegeven op de leeftijd van 2 maanden en met een interval van ten minste 1 maand tussen de doses. De eerste dosis mag ook al bij zes weken worden gegeven. De vierde (booster)dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden.

Twee-doses primaire serie

Als Prevenar 13 wordt toegediend als onderdeel van een routinematig immunisatieprogramma voor zuigelingen, kan ook een schema dat bestaat uit 3 doses, elk van 0,5 ml, worden gegeven. De eerste dosis kan worden toegediend vanaf een leeftijd van 2 maanden met een tweede dosis 2 maanden later. De derde (booster)dosis wordt aanbevolen bij een leeftijd tussen 11 en 15 maanden (zie rubriek 5.1).

Ongevaccineerde zuigelingen en kinderen \geq 7 maanden:

Zuigelingen van 7 - 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 -23 maanden

Twee doses, elk van 0,5 ml, met een interval van ten minste 2 maanden tussen de doses.

Kinderen van 2 -5 jaar

Eén enkele dosis van 0,5 ml.

Prevenar 13 vaccinatieschema voor zuigelingen en kinderen voorheen gevaccineerd met Prevenar (7-valent) (*Streptococcus pneumoniae* serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F en 23F)

Prevenar 13 bevat dezelfde 7 serotypen als Prevenar en gebruikt hetzelfde dragereiwit CRM₁₉₇.

Zuigelingen en kinderen die de immunisatie zijn begonnen met Prevenar kunnen op elk moment in het schema overstappen op Prevenar 13.

Kinderen in de leeftijd van 12-23 maanden

Kinderen die niet twee doses van Prevenar 13 hebben gekregen tijdens de zuigelingenserie dienen twee doses van het vaccin te krijgen (met een interval van ten minste 2 maanden tussen de doses) om de immunisatieserie af te maken voor de zes aanvullende serotypen. Als alternatief, kan de immunisatieserie volgens officiële aanbevelingen worden afgemaakt.

Kinderen in de leeftijd van 2-5 jaar

Eén enkele dosis.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor (één van) de hulpstoffen (zie rubriek 6.1) of voor het difterietoxoïd.

Zoals dat ook voor andere vaccins geldt, dient de toediening van Prevenar 13 te worden uitgesteld bij patiënten die aan een acute, ernstige ziekte met koorts lijden. Echter, aanwezigheid van een milde infectie, zoals een verkoudheid dient geen uitstel van vaccinatie tot gevolg te hebben.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Prevenar 13 mag niet intravasculair worden toegediend.

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 na toediening van het vaccin.

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

Prevenar 13 zal alleen beschermen tegen serotypen van *Streptococcus pneumoniae* die zich in het vaccin bevinden, en zal geen bescherming bieden tegen andere micro-organismen die invasieve ziekten, pneumonie of otitis media veroorzaken. Zoals voor elk vaccin geldt, kan het zijn dat Prevenar 13 niet alle personen die het vaccin krijgen beschermt tegen pneumokokkenziekte.

In klinische studies bracht Prevenar 13 een immuunrespons teweeg voor alle dertien serotypen in het vaccin. De immuunrespons voor serotype 3 was na de booster dosis niet toegenomen boven het niveau na de zuigelingenvaccinatieseries; de klinische relevantie van deze observatie voor de inductie van immunologisch geheugen voor serotype 3 is onbekend (zie rubriek 5.1).

Het aandeel van functionele antilichaamresponders (OPA titers $\geq 1:8$) op serotypen 1, 3 en 5 was hoog. Echter, de OPA geometrische gemiddelde titers waren lager dan deze voor elk van de overgebleven additionele vaccinsertypen; de klinische relevantie van deze waarneming voor de beschermende werkzaamheid is niet bekend (zie rubriek 5.1)

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 7-valent (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 (bijvoorbeeld kinderen met een andere aangeboren of verkregen miltdisfunctie, HIV-infectie, maligniteiten, nefrotisch syndroom). Vaccinatie in groepen met een verhoogd risico dient op individuele basis te worden overwogen. Specifieke gegevens voor Prevenar 13 zijn nog niet beschikbaar.

Kinderen onder de 2 jaar dienen de bij de leeftijd passende Prevenar 13-vaccinatieserie te krijgen (zie rubriek 4.2). Het gebruik van pneumokokkenconjugaatvaccin vervangt niet het gebruik van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin bij kinderen ≥ 2 jaar met aandoeningen die hen een groter risico opleveren voor invasieve ziekten veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* (zoals sikkelcelziekte, asplenie, HIV-infectie, chronische ziekten, of zij die immuungecompromitteerd zijn). Wanneer aanbevolen dienen kinderen met een leeftijd ≥ 24 maanden die risico lopen en al eerder Prevenar 13 ("priming") hebben gehad het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin te ontvangen. Het interval tussen de toediening van het 13-valent pneumokokkenconjugaatvaccin (Prevenar 13) en het 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin dient niet minder dan 8 weken te bedragen. Er zijn geen gegevens beschikbaar die aangeven of toediening van 23-valent pneumokokkenpolysaccharidevaccin aan voorheen ongevaccineerde kinderen of kinderen die eerder Prevenar 13 hebben gehad zou kunnen resulteren in hyporesponsiviteit op verdere doses Prevenar 13.

Bij toediening van de primaire immunisatieserie aan zeer premature kinderen (geboren ≤ 28 weken zwangerschap) moet rekening worden gehouden met het potentiële risico op apneu en de benodigde controle van de ademhaling gedurende 48-72 uur overwogen worden, 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.

Bij vaccinserotypen wordt verwacht dat de bescherming tegen otitis media 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).

Antipyretische behandeling dient te worden gestart in overeenstemming met de plaatselijke behandelingsrichtlijnen voor kinderen met epileptische stoornissen of kinderen met een voorgeschiedenis van koortsstuipen en voor alle kinderen die Prevenar 13 tegelijkertijd krijgen toegediend met vaccins die volledige cellen van pertussis bevatten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Prevenar 13 kan tegelijk worden toegediend met elk van de volgende vaccinantigenen, zowel als monovalent of als combinatievaccins: difterie, tetanus, acellulaire pertussis of pertussis met volledige cellen, *Haemophilus influenzae* type b, geïnactiveerde poliomyelitis, hepatitis B, meningokokken serogroep C, mazelen, de bof, rubella en varicella. Klinische studies hebben aangetoond dat de immunresponsen en de veiligheidsprofielen van de toegediende vaccins niet beïnvloed werden.

In klinische studies waarbij er een gelijktijdige toediening van Prevenar 13 en het rotavirusvaccin was, werden geen veranderingen in de veiligheidsprofielen van deze vaccins waargenomen.

Verschillende injecteerbare vaccines moeten altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Prevenar 13 is niet bedoeld voor gebruik bij volwassenen. Gegevens over de veiligheid van het vaccin bij mensen bij gebruik tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding zijn niet beschikbaar.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van het vaccin werd beoordeeld in verschillende gecontroleerde klinische studies waarbij 14.267 doses werden gegeven aan 4.429 gezonde zuigelingen van 6 weken bij de eerste vaccinatie en 11-16 maanden bij de booster dosis. Bij alle zuigelingenstudies werd Prevenar 13 tegelijkertijd toegediend met routinematig toegediende kindervaccins (zie rubriek 4.5).

De veiligheid werd ook beoordeeld bij 354 voorheen ongevaccineerde kinderen (met een leeftijd van 7 maanden tot 5 jaar).

De meest gemelde bijwerkingen waren reacties op de plaats van injectie, koorts, prikkelbaarheid, verminderde eetlust en meer en/of minder slapen.

Een verhoging van reacties op de plaats van injectie werd gemeld bij kinderen ouder dan 12 maanden vergeleken met de percentages waargenomen bij zuigelingen gedurende de primaire series met Prevenar 13.

Bijwerkingen gemeld in klinische studies of post-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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen uit klinische studies

In klinische studies was het veiligheidsprofiel van Prevenar 13 vergelijkbaar met dat van Prevenar. De volgende frequenties zijn gebaseerd op bijwerkingen die zijn beoordeeld als gerelateerd aan vaccinatie in klinische studies met Prevenar 13:

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: Overgevoelighedsreacties inclusief gezichtsoedeem, dyspneu, bronchospasme.

Zenuwstelselaandoeningen:

Zelden: Insulten (inclusief febrile insulten).

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: Verminderde eetlust.

Soms: Braken; diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: Uitslag; urticaria of urticaria-achtige uitslag.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Pyrexie; prikkelbaarheid; erytheem op de plaats van injectie, induratie/zwelling of pijn/gevoeligheid; slaperigheid; onrustige slaap.
Erytheem op de plaats van injectie of induratie/zwelling 2,5 cm–7,0 cm (na de booster dosis en bij oudere kinderen [leeftijd 2 tot 5 jaar]).

Vaak: Pyrexie > 39 °C; bewegingsbeperking op de plaats van injectie (door pijn); erytheem op de plaats van injectie of induratie/zwelling 2,5 cm–7,0 cm (na de zuigelingen series).

Soms: Erytheem op de plaats van injectie, induratie/zwelling >7,0 cm; huilen.

Hoewel de volgende bijwerking niet werd waargenomen tijdens de klinische studies met Prevenar 13, wordt deze beschouwd als een bijwerking voor zowel Prevenar als Prevenar 13. De frequentie in klinische studies met Prevenar is als volgt:

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zelden: Hypotoon-hyporesponsieve episode.

Bijwerkingen van Prevenar uit post-marketing ervaring

Hoewel de volgende geneesmiddelbijwerkingen niet werden waargenomen tijdens klinische studies met Prevenar 13, worden de volgende bijwerkingen van Prevenar ook beschouwd als bijwerkingen van Prevenar 13. Deze frequenties zijn gebaseerd op percentages van spontane meldingen voor Prevenar.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

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

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: Anafylactische/anafylactoïde reacties waaronder shock; angio-oedeem.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden: Erythema multiforme.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zelden: Urticaria op de injectieplaats; dermatitis op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats; blozen.

Aanvullende informatie in speciale populaties

Apneu bij zeer premature kinderen (≤ 28 weken zwangerschap) (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Overdosis met Prevenar 13 is niet waarschijnlijk wegens de presentatie in een voorgevulde spuit. Echter, er zijn meldingen geweest van overdosering met Prevenar 13 gedefinieerd als gevallen van opvolgende doses die dichter op elkaar zijn toegediend dan is aanbevolen. Bijwerkingen die gemeld zijn bij overdosering zijn in het algemeen vergelijkbaar met de bijwerkingen, die gemeld worden bij doses in het aanbevolen schema van Prevenar 13.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, pneumokokkenvaccins, ATC-code: J07AL02.

Prevenar 13 bevat de 7 pneumokokken capsulaire polysachariden die ook in Prevenar zitten (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus 6 additionele polysachariden (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) allen geconjugeerd aan CRM₁₉₇ dragereiwit.

Gebaseerd op serotype surveillance in Europa uitgevoerd vóór de introductie van Prevenar, wordt geschat dat Prevenar 13 een dekking heeft van 73-100% (afhankelijk van het land) van serotypen die invasieve pneumokokkenziekten (IPD) veroorzaken bij kinderen jonger dan 5 jaar. In deze leeftijdsgroep dragen serotypen 1, 3, 5, 6A, 7F, en 19A voor 15,6 % tot 59,7 % bij aan invasieve ziekte, afhankelijk van het land, de bestudeerde tijdsperiode en het gebruik van Prevenar.

Acute otitis media (AOM) is een algemene kinderziekte met verschillende etiologieën. Bacteriën kunnen verantwoordelijk zijn voor 60-70 % van de klinische episoden van AOM. *S. pneumoniae* is wereldwijd één van de meest voorkomende oorzaken van bacteriële AOM.

Geschat wordt dat Prevenar 13 een dekking geeft van 90% van de serotypen die antibioticaresistente IPD veroorzaken.

Prevenar 13 Klinische Immunogeniciteitsstudies

De beschermende werkzaamheid van Prevenar 13 tegen IPD is niet bestudeerd. Zoals aanbevolen door de World Health Organization (WHO) wordt de beoordeling van de werkzaamheid tegen IPD gebaseerd op een vergelijking van immuunresponsen op de zeven gemeenschappelijke serotypen, aanwezig in zowel Prevenar 13 als Prevenar, waarvoor beschermende werkzaamheid is bewezen. Immuunresponsen op de overige 6 serotypen werden ook gemeten.

Immuunresponsen na een drie-doses primaire zuigelingenserie

Klinische studies zijn uitgevoerd in een aantal Europese landen en in de Verenigde Staten waarbij gebruik is gemaakt van meerdere vaccinatieschema's waaronder twee gerandomiseerde non-inferioriteitstudies (Duitsland, waar een 2, 3, 4 maanden primaire serie werd gebruikt [006] en de Verenigde Staten waar een 2, 4, 6 maanden primaire serie werd gebruikt [004]). In deze twee studies werden pneumokokken-immuunresponsen vergeleken met behulp van een aantal non-inferioriteitscriteria waaronder het percentage proefpersonen met serum anti-polysacharide serotype specifiek IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ één maand na de primaire serie en de vergelijking van IgG geometrische gemiddelde concentraties (ELISA GMCs); eveneens werden functionele antilichaamtiter (OPA) tussen proefpersonen die Prevenar 13 en Prevenar kregen vergeleken. Voor de zes overige serotypen, werden deze waarden vergeleken met de laagste respons onder alle zeven gemeenschappelijke serotypen bij de kinderen die Prevenar kregen.

De non-inferioriteit immunoresponsvergelijkingen voor studie 006, gebaseerd op het deel van de zuigelingen dat anti-polysaccharide IgG concentraties $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ bereikte, zijn weergegeven in Tabel 1. De resultaten voor studie 004 waren vergelijkbaar. Prevenar 13 non-inferioriteit (ondergrens van 95 % betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in percentage van responders bij $0,35 \mu\text{g/ml}$ tussen de groepen was $>-10 \%$) werd aangetoond voor alle 7 gemeenschappelijke serotypen behalve voor serotype 6B in studie 006 en serotypen 6B en 9V in studie 004 welke het met een kleine marge niet haalden. Alle zeven gemeenschappelijke serotypen bereikten de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitscriteria voor IgG ELISA GMCs. Prevenar 13 wekte vergelijkbare, hoewel gering lagere, antilichaam niveaus op dan Prevenar voor de 7 gemeenschappelijke serotypen. De klinische relevantie van deze verschillen is niet bekend.

Non-inferioriteit werd bereikt voor de 6 additionele serotypen gebaseerd op het deel van zuigelingen dat antilichaam concentraties van $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ bereikten en vergelijking van IgG ELISA GMCs in studie 006 en werd bereikt voor 5 van de 6 serotypen, met de uitzondering van serotype 3 in studie 004. Voor serotype 3, was het percentage kinderen met serum IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ die Prevenar 13 hadden gekregen 98.2 % (studie 006) en 63.5 % (studie 004).

Tabel 1: Vergelijking van het deel van de proefpersonen die een pneumokokkenanti-polysaccharide IgG antilichaam concentratie bereikten van $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ na dosis 3 van de zuigelingen series – studie 006			
Serotypen	Prevenar 13 % (N=282-285)	7-valent Prevenar % (N=277-279)	Vershil (95 % CI)
7-valent Prevenar serotypen			
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)
Additionele serotypen in Prevenar 13			
1	96,1	87,1*	9,1 (4,5 – 13,9)
3	98,2	87,1	11,2 (7,0 – 15,8)
5	93,0	87,1	5,9 (0,8 – 11,1)
6A	91,9	87,1	4,8 (-0,3 – 10,1)
7F	98,6	87,1	11,5 (7,4 – 16,1)
19A	99,3	87,1	12,2 (8,3 – 16,8)

* Het serotype in Prevenar met het laagste responspercentage was 6B in studie 006 (87,1 %)

Prevenar 13 wekte functionele antilichamen tegen alle 13 vaccinsertypen in studies 004 en 006 op. Voor de 7 gemeenschappelijke serotypen waren er geen verschillen tussen de groepen in het deel van de proefpersonen met OPA-titers $\geq 1:8$. Voor elk van de zeven gemeenschappelijke serotypen, bereikten $> 96 \%$ en $> 90 \%$ van de kinderen die Prevenar 13 kregen een OPA titer $\geq 1:8$ één maand na de primaire serie in respectievelijk studie 006 en 004.

Voor elk van de 6 additionele serotypen, wekte Prevenar 13 OPA titers $\geq 1:8$ bij 91,4 % tot 100 % van de gevaccineerden op, één maand na de primaire serie in studies 004/006. De functionele antilichaam (OPA) geometrische gemiddelde titers voor serotypen 1, 3 en 5 waren lager dan de titers voor elk van de andere additionele serotypen; de klinische relevantie van deze waarneming op beschermende werkzaamheid is onbekend.

Immuunresponsen op een twee-doses primaire serie

De immunogeniciteit na twee doses bij zuigelingen is gedocumenteerd in vier studies. Het deel van de zuigelingen dat een pneumokokken anti-capsulaire polysacharide IgG concentratie $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ bereikte één maand na de tweede dosis varieerde van 79,6 % tot 98,5 % voor 11 van de 13 vaccinserotypen. Een kleiner deel van de zuigelingen bereikte deze drempel voor de antilichaamconcentratie voor serotype 6B (27,9 % tot 57,3 %) en 23F (55,8 % tot 68,1 %) voor alle studies met een schema met vaccinaties op 2 en 4 maanden, vergeleken met 58,4 % voor serotype 6B en 68,6 % voor 23F voor een studie met een schema met vaccinaties op 3 en 5 maanden. Na de booster dosis hadden alle vaccinserotypen, inclusief 6B en 23F, immuunresponsen consistent met een adequate “priming” in een twee-doses primaire serie. In een studie in het Verenigd Koninkrijk waren de functionele antilichaamresponsen (OPA) vergelijkbaar voor alle serotypen inclusief 6B en 23F in de Prevenar en Prevenar 13 armen na de primaire serie bij 2 en 4 maanden en na de booster dosis bij een leeftijd van 12 maanden. Voor de kinderen die Prevenar 13 kregen, was het percentage responders met OPA titer $\geq 1:8$ ten minste 87 % na de zuigelingenserie en ten minste 93 % na de booster dosis. De OPA geometrische gemiddelde titers voor serotypen 1, 3 en 5 waren lager dan de titers voor elk van de andere additionele serotypen; de klinische relevantie van deze waarneming is onbekend.

Booster responses na primaire series van twee doses en drie doses.

Na de booster dosis stegen de antilichaamconcentraties boven de pre-booster niveaus voor alle 13 serotypen. Post-booster antilichaamconcentraties waren hoger voor 12 serotypen dan de concentraties die werden behaald na de primaire zuigelingenserie. Deze waarnemingen zijn in overeenstemming met adequate priming (de inductie van immunologisch geheugen). De immuunrespons voor serotype 3 volgend op de booster dosis was niet toegenomen boven de niveaus gezien na de zuigelingenvaccinatieserie; de klinische relevantie van deze observatie aangaande de inductie van serotype 3 immuun geheugen is onbekend.

Antilichaamresponsen op booster doses na de twee-doses of drie-doses primaire zuigelingenseries waren vergelijkbaar voor alle 13 vaccinserotypen.

Voor kinderen in de leeftijd van 7 maanden tot 5 jaar, resulteerden catch-up immunisatieschema's, passend bij de leeftijd (zoals beschreven in rubriek 4.2), in niveaus van anti-capsulaire polysacharide IgG antilichaamresponsen op elk van de 13 serotypen, die ten minste vergelijkbaar waren met die van een drie-doses primaire serie in zuigelingen.

Het persisteren van antilichamen op de lange termijn is niet onderzocht na toediening van Prevenar 13, niet bij een primaire serie in zuigelingen met booster en ook niet na toediening van een enkele “priming” dosis in oudere kinderen. Sinds de introductie van 7-valent Prevenar in 2000, hebben gegevens van pneumokokkenziektensurveillance niet aangetoond dat de immuniteit opgewekt door Prevenar tijdens de kindertijd over de tijd is afgenomen.

Prevenar (7-valent vaccin) beschermingswerkzaamheid

De werkzaamheid van 7-valent Prevenar is geëvalueerd in twee belangrijke studies – de “Northern California Kaiser Permanente” (NCKP) studie en de “Finnish Otitis Media” (FinOM) studie. Beide studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde studies waarbij zuigelingen werden gerandomiseerd om ofwel Prevenar ofwel een controle vaccin (NCKP, meningokokken serogroep C CRM-conjugaat [MnCC] vaccin; FinOM, hepatitis B vaccin) toegediend te krijgen in een vier-doses serie op een leeftijd van 2, 4, 6, en 12-15 maanden. De resultaten van de werkzaamheid in deze studies (voor invasieve pneumokokkenziekte, pneumonie, en acute otitis media) staan hieronder weergegeven (Tabel 2).

Tabel 2: Samenvatting van de werkzaamheid van 7-valent Prevenar¹			
Test	N	VE²	95% CI
NCKP: Vaccin-serotype IPD ³	30.258	97%	85 – 100
NCKP: Klinische pneumonie met abnormale röntgen van de borst	23.746	35%	4 – 56
NCKP: Acute Otitis Media (AOM) ⁴	23.746		
Totaal aantal episodes		7%	4 – 10
Terugkerende AOM (3 episodes in 6 maanden, of 4 episodes in 1 jaar)		9%	3 – 15
Terugkerende AOM (5 episodes in 6 maanden, of 6 episodes in 1 jaar)		23%	7 – 36
Plaatsing van een trommelvliesbuisje		20%	2 – 35
FinOM: AOM	1.662		
Totaal aantal episodes		6%	-4 – 16
Alle pneumokokken AOM		34%	21 – 45
Vaccin-serotype AOM		57%	44 – 67
¹ Per protocol			
² Vaccin werkzaamheid			
³ Oktober 1995 tot april 20, 1999			
⁴ Oktober 1995 tot april 30, 1998			

Prevenar (7-valent) effectiviteit

De effectiviteit (zowel direct als indirect effect) van 7-valent Prevenar tegen pneumokokkenziekte is geëvalueerd in immunisatie programma's met zowel drie-doses als twee-doses primaire zuigelingenseries, allen met booster doses (Tabel 3). Na wijdverbreid gebruik van Prevenar, is de incidentie van IPD consistent en substantieel gedaald. Een stijging in de incidentie van IPD gevallen veroorzaakt door serotypen die niet in Prevenar zitten, zoals 1, 7F and 19A, is gemeld in sommige landen. Surveillance zal worden voortgezet met Prevenar 13 en wanneer landen hun surveillance gegevens updaten, kan de informatie in deze tabel veranderen.

Gebruik makend van de screening methode, betroffen schattingen van serotype-specifieke effectiviteit voor 2 doses onder de leeftijd van 1 jaar in de UK respectievelijk 66 % (-29 – 91 %) en 100 % (25 – 100 %) voor serotype 6B en 23F.

Tabel 3. Samenvatting van werkzaamheid van 7-valent Prevenar voor invasieve pneumokokkenziekte			
Land (jaar van introductie)	Aangeraden schema	Ziektevermindering, %	95% CI
UK (Engeland & Wales) ¹ (2006)	2, 4, + 13 maanden	<u>Vaccin serotypen:</u> Twee doses onder de leeftijd van 1 jaar: 85%	49 – 95%
USA (2000)	2, 4, 6, + 12 – 15 maanden	Vaccin serotypen: 98%	97 – 99%
Kinderen < 5 ²		Alle serotypen: 77%	73 – 79%
Personen ≥ 65 ³		Vaccin serotypen: 76%	nvt
		Alle serotypen: 38%	nvt
Canada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4, + 12 maanden	Alle serotypen: 73%	nvt
		<u>Vaccin serotypen:</u> 2-doses zuigelingenserie: 99%	92 – 100%
		Volledig schema: 100%	82 – 100%
¹ Kinderen < 2 jaar. Berekende vaccin effectiviteit in juni 2008 (Broome methode). ² 2005 data. ³ 2004 data. ⁴ Kinderen < 5 jaar. Januari 2005 tot december 2007. Volledige werkzaamheid voor routine 2+1 schema nog niet beschikbaar.			

Effectiviteit van Prevenar in een 3+1 schema is ook waargenomen voor acute otitis media en pneumonie sinds de introductie in een nationaal immunisatie programma. In een retrospectieve evaluatie van een grote verzekeringsdatabase in de Verenigde Staten, waren AOM bezoeken verminderd met 42,7% (95% CI, 42,4 – 43,1%), en voorschriften voor AOM met 41,9 % bij kinderen jonger dan 2 jaar, vergeleken met een baseline van voor registratie (2004 versus 1997-99). In een vergelijkbare analyse waren ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken voor pneumonie door alle oorzaken verminderd met respectievelijk 52,4 % en 41,1 %. Voor gebeurtenissen specifiek geïdentificeerd als pneumokokken pneumonie, was de waargenomen afname in opnames en poliklinische bezoeken respectievelijk 57,6 % en 46,9 %, in kinderen jonger dan 2 jaar oud, vergeleken met een baseline van voor registratie (2004 versus 1997-99). Hoewel een direct oorzaak-en-gevolg niet kan worden geconcludeerd middels dit type observationele analyses, suggereren deze bevindingen dat Prevenar een belangrijke rol speelt in het verminderen van de last van mucosale ziekten (AOM en pneumonie) in de “target” populatie.

Aanvullende Prevenar (7-valent) immunogeniciteitsgegevens: kinderen met sikkelcelziekte

De immunogeniciteit van Prevenar is onderzocht in een open-label, multicenter studie onder 49 zuigelingen met sikkelcelziekte. De kinderen werden gevaccineerd met Prevenar (3 doses met één maand tussen de doses vanaf de leeftijd van 2 maanden) en 46 van deze kinderen kregen ook een 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin op de leeftijd van 15-18 maanden. Na de eerste immunisatie had 95,6% van de proefpersonen antilichaamwaarden van ten minste 0,35 µg/ml voor alle zeven serotypen die in Prevenar aanwezig zijn. Er werd een significantie 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

Studies met een vaccinformulering representatief voor Prevenar 13 lieten geen speciaal gevaar voor mensen zien gebaseerd op conventionele studies voor veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, juveniele toxiciteit en lokale tolerantie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Barnsteenzuur
Polysorbaat 80
Water voor injecties

Voor adjuvantia, zie rubriek 2.

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

2 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 een voorgevulde spuit (Type I glas) met een zuiger (latexvrij chlorobutylrubber) en een tip-beschermdopje (latexvrij isopreen bromobutylrubber).

Verpakkingsgroottes van 1 en 10, met of zonder naald en een grootverpakking van 5 verpakkingen die elk 10 voorgevulde spuiten bevatten, met of zonder naald.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor verwijderen en andere instructies

Tijdens 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 voordat lucht uit de spuit verwijderd wordt 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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>