

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prevenar 13 sospensione iniettabile

Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (13 valente adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

|  |        |
|--|--------|
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 1 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 3 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 4 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 5 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 6A <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 6B <sup>1</sup>  | 4,4 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 7F <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 9V <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 14 <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 18C <sup>1</sup> | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 19A <sup>1</sup> | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 19F <sup>1</sup> | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 23F <sup>1</sup> | 2,2 µg |

<sup>1</sup>Coniugato alla proteina vettrice CRM<sub>197</sub>, adsorbito su fosfato di alluminio.

1 dose (0,5 ml) contiene circa 32 µg di proteina vettrice CRM<sub>197</sub> e 0,125 mg di alluminio.

### Eccipienti con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Il vaccino è una sospensione bianca omogenea.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta (OMA), causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni.

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva e di polmonite, causata da *Streptococcus pneumoniae* in adulti di età ≥ di 18 anni e anziani.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni sulla protezione contro specifici sierotipi di pneumococco.

L'uso di Prevenar 13 deve essere valutato sulla base delle raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione il rischio della patologia invasiva e della polmonite nei differenti gruppi di età, le

comorbidità sottostanti così come la variabilità dell'epidemiologia dei sierotipi nelle diverse aree geografiche.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il programma d'immunizzazione di Prevenar 13 deve basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

##### Posologia:

##### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni

Si raccomanda che i neonati che ricevono la prima dose di Prevenar 13 completino il corso della vaccinazione con Prevenar 13.

##### Neonati di età compresa tra 6 settimane e 6 mesi

###### *Serie primaria a tre dosi*

La serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml.

La serie primaria infantile consiste di tre dosi, con la prima dose somministrata generalmente al 2° mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata anche a sei settimane di età. La quarta dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età.

###### *Serie primaria a due dosi*

In alternativa, quando Prevenar 13 è somministrato come parte di un programma di immunizzazione infantile di routine, può essere somministrata una serie che consiste di tre dosi, ciascuna da 0,5 ml. La prima dose può essere somministrata a partire dai 2 mesi di età, con una seconda dose due mesi dopo. La terza dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e 15 mesi di età (vedere paragrafo 5.1).

##### Neonati pretermine (< 37 settimane di gestazione)

Nei neonati pretermine, la serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi, ciascuna di 0,5 ml. La serie primaria infantile consiste di tre dosi, con la prima dose somministrata a 2 mesi di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata già a sei settimane di età. La quarta dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### Bambini e neonati non precedentemente vaccinati di età $\geq$ 7 mesi

###### *Neonati di età compresa tra 7 e 11 mesi*

Due dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una terza dose è raccomandata durante il secondo anno di vita.

###### *Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi*

Due dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi (vedere paragrafo 5.1).

###### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni*

Una dose singola da 0,5 ml.

## Programma di vaccinazione con Prevenar 13 per neonati e bambini precedentemente vaccinati con Prevenar (7-valente) (sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F)

Prevenar 13 contiene gli stessi 7 sierotipi contenuti in Prevenar, utilizza la stessa proteina vettore CRM<sub>197</sub>.

I neonati e i bambini che hanno iniziato l'immunizzazione con Prevenar possono completarla passando a Prevenar 13 in qualsiasi stadio del programma di vaccinazione.

### *Bambini piccoli (12-59 mesi) completamente immunizzati con Prevenar (7-valente)*

Bambini piccoli che sono considerati completamente immunizzati con Prevenar (7-valente) devono ricevere una dose da 0,5 ml di Prevenar 13 per indurre le risposte immuni ai 6 sierotipi addizionali. Questa dose di Prevenar 13 deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la dose finale di Prevenar (7-valente) (vedere paragrafo 5.1).

### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni*

Ai bambini di età compresa tra 5 e 17 anni può essere somministrata una dose singola di Prevenar 13 se sono stati vaccinati in precedenza con una o più dosi di Prevenar (7-valente). Questa dose di Prevenar 13 deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la dose finale di Prevenar (7-valente) (vedere paragrafo 5.1).

### Adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani

Una dose singola

La necessità di una seconda vaccinazione con una dose successiva di Prevenar 13 non è stata stabilita.

Indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione pneumococcica, se l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente è considerato appropriato, Prevenar 13 deve essere somministrato per primo (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### Popolazioni speciali

Gli individui affetti da condizioni concomitanti che li predispongono a malattia pneumococcica (quali quelli affetti da anemia a cellule falciformi o infezione da HIV), compresi quelli precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, possono ricevere almeno una dose di Prevenar 13 (vedere paragrafo 5.1).

Negli individui con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) la serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi di Prevenar 13, da 0,5 ml ciascuna. La serie primaria consiste di tre dosi, la prima somministrata da 3 a 6 mesi dopo l'HSCT e con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra. A 6 mesi dalla terza dose si raccomanda la somministrazione di una quarta dose (richiamo) (vedere paragrafo 5.1).

### Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. I siti preferiti sono la superficie anterolaterale della coscia (muscolo vasto laterale) nei neonati, oppure il muscolo deltoide del braccio nei bambini e negli adulti.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o al tossoide difterico.

Come con gli altri vaccini, nei soggetti che sono affetti da uno stato febbrile acuto grave la somministrazione di Prevenar 13 deve essere rimandata. Comunque, la presenza di una infezione minore, così come un raffreddore, non deve comportare il ritardo della vaccinazione.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prevenar 13 non deve essere somministrato per via intravascolare.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili un appropriato trattamento ed una supervisione medica, nel caso si verificasse un raro evento anafilattico conseguente alla somministrazione del vaccino.

Questo vaccino non deve essere somministrato per via intramuscolare nei pazienti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disordine della coagulazione che possa rappresentare controindicazione per l'iniezione intramuscolare, ma può essere somministrato per via sottocutanea se il potenziale beneficio supera, in modo evidente, i rischi (vedere paragrafo 5.1).

Prevenar 13 proteggerà solo dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nel vaccino, e non proteggerà da altri micro-organismi che causano patologia invasiva, polmonite o otite media. Come con ogni vaccino, Prevenar 13 non protegge tutti gli individui che ricevono il vaccino contro le malattie causate da pneumococco. Per le informazioni epidemiologiche più recenti nel proprio Paese, consultare l'organizzazione nazionale competente.

Pazienti con risposta immunitaria compromessa, dovuta all'impiego di terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), o altre cause, possono avere una ridotta risposta anticorpale all'immunizzazione attiva.

Sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità relativi a un numero limitato di individui affetti da anemia a cellule falciformi, infezione da HIV o con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 5.1). I dati sulla sicurezza e sulla immunogenicità di Prevenar 13, per pazienti di altri specifici gruppi immuno-compromessi non sono disponibili (es.: tumore maligno o sindrome nefrosica) e la vaccinazione deve essere valutata su base individuale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, per cui è essenzialmente "privo di sodio".

#### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni

Negli studi clinici, Prevenar 13 ha indotto una risposta immunitaria verso tutti i tredici sierotipi inclusi nel vaccino. Tuttavia, la risposta immunitaria verso il sierotipo 3, registrata dopo la dose di richiamo, non è aumentata al di sopra dei livelli raggiunti dopo la serie di vaccinazione infantile. La rilevanza clinica di questa osservazione, riguardo l'induzione di una memoria immunitaria al sierotipo 3, è sconosciuta (vedere paragrafo 5.1).

Le proporzioni degli anticorpi funzionali (titolo OPA  $\geq 1:8$ ) che proteggono nei confronti dei sierotipi 1, 3 e 5 sono state alte. Comunque i titoli medi geometrici OPA erano più bassi di quelli raggiunti nei confronti di ciascuno degli altri sierotipi aggiuntivi rimanenti; la rilevanza clinica di ciò ai fini dell'efficacia protettiva non è nota (vedere paragrafo 5.1).

Dati limitati hanno dimostrato che Prevenar 7-valente (serie primarie a tre dosi) induce una risposta immunitaria accettabile nei neonati con anemia a cellule falciformi, con un profilo di sicurezza simile a quello osservato in gruppi non ad alto rischio (vedere paragrafo 5.1).

I bambini di età inferiore ai 2 anni devono ricevere la serie vaccinale di Prevenar 13 appropriata per la loro età (vedere paragrafo 4.2). L'uso del vaccino pneumococcico coniugato non sostituisce l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente nei bambini di età  $\geq 2$  anni con malattie che li rendono a più elevato rischio per la patologia invasiva dovuta a *Streptococcus pneumoniae* (quali

anemia a cellule falciformi, asplenia, infezione da HIV, malattie croniche oppure soggetti immunocompromessi). Quando raccomandato, i bambini di età  $\geq 24$  mesi ad alto rischio, e già inizialmente vaccinati con Prevenar 13, devono ricevere il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. L'intervallo tra il vaccino pneumococcico 13-valente coniugato (Prevenar 13) ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non deve essere inferiore alle 8 settimane. Non sono disponibili dati che indicano se la somministrazione di un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, in bambini inizialmente vaccinati con Prevenar 13 e non, può causare una reazione iporesponsiva ad altre dosi di Prevenar 13.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), deve essere considerato il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione, ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria. Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o posticipata.

Per i sierotipi del vaccino, la protezione contro l'otite media è prevista più bassa rispetto alla protezione contro la patologia invasiva. Poiché l'otite media è causata da molti organismi diversi dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino, si prevede una protezione bassa contro tutte le otiti medie (vedere paragrafo 5.1).

Quando Prevenar 13 è somministrato contemporaneamente ad Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), le percentuali di reazioni febbrili sono simili a quelle osservate con la somministrazione concomitante di Prevenar (7-valente) ed Infanrix hexa (vedere paragrafo 4.8). Con la somministrazione concomitante di Prevenar 13 e Infanrix hexa è stato osservato un aumento della frequenza di segnalazioni di convulsioni (con o senza febbre) ed episodi ipotonici iporesponsivi (HHE) (vedere paragrafo 4.8).

Un trattamento anti-piretico deve essere intrapreso, secondo le linee guida terapeutiche locali, nei bambini con disordini di natura epilettica o con una precedente anamnesi di convulsioni febbrili e in tutti i bambini che ricevono Prevenar 13 contemporaneamente a vaccini della pertosse a cellule intere.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni.

Prevenar 13 può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini antigenici, sia come vaccini monovalenti o in combinazione: difterite, tetano, pertosse acellulare o a cellule intere, *Haemophilus influenzae* tipo b, antipolio inattivato, epatite B (vedere paragrafo 4.4 per informazioni su Infanrix hexa), meningococco sierogruppo C, morbillo, parotite, rosolia, varicella e vaccino rotavirus.

Tra i 12 e i 23 mesi di vita, Prevenar 13 può essere somministrato contemporaneamente al vaccino meningococcico polisaccaridico dei sierogruppi A, C, W e Y coniugato con il tossoide tetanico a bambini che abbiano ricevuto un'adeguata immunizzazione primaria con Prevenar 13 (in conformità alle raccomandazioni locali).

Dati ottenuti da uno studio clinico postmarketing con lo scopo di valutare l'impatto della profilassi antipiretica (ibuprofene e paracetamolo) sulla risposta immunitaria a Prevenar 13, suggeriscono che la somministrazione di paracetamolo concomitante o nello stesso giorno della vaccinazione può ridurre la risposta immunitaria a Prevenar 13, dopo la serie infantile. La risposta alla dose di richiamo somministrata a 12 mesi non è risultata influenzata. Il significato clinico di questa osservazione è sconosciuto.

##### Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni

Al momento non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante con altri vaccini.

#### Adulti di età compresa tra 18 e 49 anni

Non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante con altri vaccini.

#### Adulti di età uguale o superiore a 50 anni

Prevenar 13 può essere co-somministrato con il vaccino stagionale trivalente dell'influenza (TIV).

In due studi condotti in adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni e di 65 anni di età e oltre, è stato dimostrato che Prevenar 13 può essere somministrato in concomitanza con il TIV.

La risposta a tutti e tre gli antigeni TIV era paragonabile se TIV veniva somministrato da solo o in concomitanza con Prevenar 13.

Quando Prevenar 13 veniva co-somministrato al vaccino TIV, la risposta immunitaria a Prevenar 13 risultava inferiore rispetto a quando Prevenar 13 veniva somministrato da solo. Tuttavia, non è stato rilevato alcun impatto a lungo termine sui livelli di anticorpi circolanti.

In un terzo studio svolto su adulti di età compresa tra i 50 e i 93 anni, è stato dimostrato che Prevenar 13 può essere somministrato in concomitanza al vaccino inattivato quadrivalente dell'influenza (QIV) stagionale. Le risposte immunitarie a tutti e quattro i ceppi di QIV sono risultate non-inferiori quando Prevenar 13 veniva somministrato in concomitanza al QIV, rispetto a quando il QIV veniva somministrato da solo.

Le risposte immunitarie a Prevenar 13 sono risultate non-inferiori quando Prevenar 13 veniva somministrato in concomitanza al QIV rispetto a quando Prevenar 13 veniva somministrato da solo. Come con la co-somministrazione di vaccini trivalenti, le risposte immunitarie ad alcuni sierotipi pneumococcici sono risultate inferiori quando sono stati somministrati entrambi i vaccini in concomitanza.

L'uso di Prevenar 13 in concomitanza con altri vaccini non è stato studiato.

Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti di iniezione differenti.

La co-somministrazione di Prevenar 13 e del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non è stata studiata. Negli studi clinici quando Prevenar 13 veniva somministrato dopo 1 anno dalla somministrazione del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente la risposta immunitaria era inferiore per tutti i sierotipi se paragonata a quando Prevenar 13 veniva somministrato a pazienti non immunizzati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Il significato clinico di ciò non è noto.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso del vaccino coniugato pneumococcico 13-valente nelle gestanti. Pertanto, l'uso di Prevenar 13 deve essere evitato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente sia escreto nel latte materno.

##### Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in riferimento alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Prevenar 13 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti citati al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

L'analisi delle frequenze di segnalazione post-marketing suggerisce un potenziale aumento di convulsioni, con o senza febbre, e di HHE, nei gruppi in cui è stato riportato l'uso di Prevenar 13 con Infanrix hexa, rispetto ai gruppi in cui è stato riportato l'impiego del solo Prevenar 13.

Reazioni avverse riportate negli studi clinici o nel corso dell'esperienza post-marketing per tutti i gruppi di età sono elencate in questo paragrafo ordinate per tipologia di organo, in ordine decrescente per frequenza e gravità.

La frequenza è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

##### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni

La sicurezza del vaccino è stata valutata in diversi studi clinici controllati, nei quali sono state somministrate 14.267 dosi a 4.429 bambini sani dalle 6 settimane di età, alla prima vaccinazione, e dell'età di 11-16 mesi, alla dose di richiamo. In tutti gli studi sui neonati, Prevenar 13 è stato co-somministrato con vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5).

È stata anche valutata la sicurezza in 354 bambini precedentemente non vaccinati (dai 7 mesi ai 5 anni di età).

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni, sono state reazioni al sito di iniezione, febbre, irritabilità, diminuzione dell'appetito e aumento e/o diminuzione del sonno.

In uno studio clinico su neonati vaccinati a 2, 3 e 4 mesi di età, la febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  è stata riferita a percentuali più elevate nei neonati che avevano ricevuto Prevenar (7-valente) contemporaneamente ad Infanrix hexa (28,3%-42,3%) rispetto ai neonati che avevano ricevuto solo Infanrix hexa (15,6%-23,1%). Dopo una dose di richiamo a 12-15 mesi di età, è stata segnalata febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  nel 50,0% dei neonati che avevano ricevuto contemporaneamente Prevenar (7-valente) ed Infanrix hexa rispetto al 33,6% dei neonati che avevano ricevuto solo Infanrix hexa. Queste reazioni sono state per lo più moderate ( $39^{\circ}\text{C}$  o meno) e transitorie.

Nei bambini di età superiore ai 12 mesi è stato riportato un aumento di reazioni al sito di iniezione rispetto a quanto osservato nei neonati durante la serie primaria con Prevenar 13.

##### *Reazioni avverse osservate negli studi clinici*

Negli studi clinici, il profilo di sicurezza di Prevenar 13 è stato simile a quello di Prevenar. Le frequenze che seguono si basano sulle reazioni avverse valutate negli studi clinici con Prevenar 13.

##### Disturbi del sistema immunitario:

Rari: reazioni di ipersensibilità compreso edema facciale, dispnea, broncospasmo



Patologie del sistema nervoso:

Non comuni: convulsioni (comprese convulsioni febbrili)

Rari: episodio iporesponsivo-ipotonico

Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: diminuzione dell'appetito

Comuni: vomito, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: rash

Non comuni: orticaria o rash orticarioide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: febbre, irritabilità, qualsiasi eritema al sito di iniezione, indurimento/gonfiore o dolore/dolorabilità; sonnolenza, sonno agitato. Eritema nel sito di iniezione o indurimento/gonfiore di 2,5 cm-7,0 cm (dopo la dose di richiamo e nei bambini più grandi [2-5 anni di età])

Comuni: febbre >39 °C; difficoltà di movimento nel sito di iniezione (a causa del dolore), eritema al sito di iniezione o indurimento/gonfiore di 2,5 cm-7,0 cm (dopo la serie infantile)

Non comuni: eritema nel sito di iniezione, indurimento/gonfiore > 7,0 cm; pianto

*Reazioni avverse riportate nell'esperienza successiva alla commercializzazione di Prevenar 13*

Sebbene le seguenti reazioni avverse non siano state osservate durante gli studi clinici di Prevenar 13 in neonati e bambini, sono considerate come reazioni avverse per Prevenar 13 perché riportate nell'esperienza successiva alla commercializzazione. Dato che queste reazioni derivano da segnalazioni spontanee, le frequenze non possono essere determinate e sono perciò considerate come non note.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

linfadenopatia (localizzata nella regione del sito di iniezione)

Disturbi del sistema immunitario:

reazione anafilattica / anafilattoide, incluso shock; angioedema

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

eritema multiforme

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

orticaria al sito di iniezione, dermatite al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, vampate di calore

### Informazioni aggiuntive per popolazioni speciali:

apnea in neonati molto prematuri ( $\leq 28$  settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4).

### Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni

La sicurezza è stata valutata in 592 bambini (294 bambini di età compresa tra 5 e 10 anni immunizzati in precedenza con almeno una dose di Prevenar e 298 bambini di età compresa tra 10 e 17 anni a cui non era stato somministrato un vaccino pneumococcico).

Gli eventi avversi più comuni nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni sono stati:

#### Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea

#### Patologie gastrointestinali:

Molto comune: diminuzione dell'appetito

Comune: vomito, diarrea

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: rash, orticaria o rash orticarioide

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: irritabilità, qualsiasi eritema al sito di iniezione, indurimento/tumefazione o dolore/dolorabilità, sonnolenza, scarsa qualità del sonno, dolorabilità al sito di iniezione (compresa compromissione dei movimenti)

Comune: febbre

A questa fascia di età potrebbero essere applicabili anche altri eventi avversi riscontrati in precedenza in neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni, ma non sono stati osservati in questo studio, probabilmente a causa della dimensione esigua del campione.

### *Ulteriori dati sulle popolazioni speciali*

I bambini e gli adolescenti affetti da anemia a cellule falciformi, infezione da HIV o con trapianto di cellule staminali ematopoietiche mostrano frequenze di reazioni avverse simili, con eccezione di cefalea, vomito, diarrea, piressia, affaticamento, artralgia e mialgia, che sono risultati molto comuni.

### Adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani

La sicurezza del vaccino è stata valutata in 7 studi clinici che includevano 91.593 adulti di età compresa tra i 18 e 101 anni. Prevenar 13 è stato somministrato a 48.806 adulti; 2.616 (5,4%) di età compresa tra i 50 e i 64 anni, e 45.291 (92,8%) adulti con età uguale o superiore a 65 anni. Uno dei 7 studi includeva un gruppo di adulti (n=899) con età compresa tra i 18 e i 49 anni che aveva ricevuto Prevenar 13 e non era stato vaccinato in precedenza con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Tra i pazienti trattati con Prevenar 13, 1.916 adulti erano stati precedentemente vaccinati con il vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente almeno 3 anni prima dell'inizio dello studio e 46.890 non erano vaccinati con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Una tendenza a una minore frequenza di reazioni avverse era associata alla maggiore età; adulti di età > di 65 anni (indipendentemente dallo stato di precedente vaccinazione pneumococcica) hanno riportato meno reazioni avverse rispetto ad adulti più giovani, con reazioni avverse generalmente più comuni negli adulti più giovani, di età compresa tra i 18 e i 29 anni.

Complessivamente le categorie di frequenza erano simili per tutti i gruppi di età, con l'eccezione del vomito che era molto comune ( $\geq 1/10$ ) in adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni e comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) in tutti gli altri gruppi di età, e della febbre che era molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 29 anni e comune in tutti gli altri gruppi di età. Dolore grave/dolorabilità al sito di iniezione e grave limitazione nel movimento del braccio erano molto comuni in adulti di età compresa tra i 18 e i 39 anni e comuni in tutti gli altri gruppi di età.

#### *Reazioni avverse osservate negli studi clinici*

Reazioni locali ed eventi sistemici venivano monitorate giornalmente dopo ogni vaccinazione per 14 giorni in 6 studi e per 7 giorni nello studio restante. Le seguenti frequenze si basano sulle reazioni avverse valutate negli studi clinici con Prevenar 13 negli adulti.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto comuni: diminuzione dell'appetito

#### Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: cefalea

#### Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: diarrea; vomito (in adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni)

Comuni: vomito (in adulti di età pari o superiore ai 50 anni)

Non comuni: nausea

#### Disturbi del sistema immunitario:

Non comuni: reazioni di ipersensibilità compreso edema facciale, dispnea, broncospasmo

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comuni: rash

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: brividi, fatica, eritema al sito di iniezione, indurimento/gonfiore al sito di iniezione o dolore/dolorabilità al sito di iniezione (dolore grave/dolorabilità al sito di iniezione in adulti di età compresa tra i 18 e i 39 anni), limitazione nel movimento del braccio (grave limitazione nei movimenti del braccio molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 39 anni)

Comuni: febbre (molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 29 anni)

Non comuni: linfadenopatia localizzata nella regione del sito di iniezione

## Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comuni: artralgia, mialgia

Nel complesso, non sono state riscontrate differenze significative nella frequenza delle reazioni avverse quando Prevenar 13 veniva somministrato negli adulti precedentemente vaccinati con il vaccino polisaccaridico pneumococcico.

### *Ulteriori dati sulle popolazioni speciali:*

Gli adulti con infezione da HIV hanno frequenze simili di reazioni avverse, con l'eccezione della piressia e del vomito che sono risultati molto comuni e della nausea che è risultata comune.

Gli adulti con trapianto di cellule staminali ematopoietiche hanno frequenze simili di reazioni avverse, con l'eccezione della piressia e del vomito che sono risultati molto comuni.

Una maggiore frequenza in alcune reazioni sistemiche è stata osservata quando Prevenar 13 veniva co-somministrato con il vaccino trivalente inattivato dell'influenza (TIV) rispetto a quando il TIV veniva somministrato da solo (cefalea, brividi, rash, diminuzione dell'appetito, artralgia e mialgia) o il Prevenar 13 veniva somministrato da solo (cefalea, brividi, fatica, diminuzione dell'appetito e artralgia)

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione **avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.**

## **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio con Prevenar 13 è improbabile in quanto esso si presenta come siringa pre-riempita. Tuttavia, in neonati e bambini sono stati segnalati casi di sovradosaggio con Prevenar 13 a causa delle dosi successive somministrate in tempi più ravvicinati di quanto raccomandato, rispetto alla dose precedente.

In generale, gli eventi avversi riportati con il sovradosaggio sono coerenti con quelli riportati con le somministrazioni di Prevenar 13 secondo il programma pediatrico di vaccinazione raccomandato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini pneumococcici; codice ATC: J07AL02

Prevenar 13 contiene i 7 polisaccaridi capsulari pneumococcici presenti in Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) più 6 polisaccaridi supplementari (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), tutti coniugati alla proteina vettrice CRM<sub>197</sub>.

### Peso della malattia

*Neonati e bambini di età compresa tra le 6 settimane e i 5 anni*

In base alla sorveglianza dei sierotipi in Europa, condotta prima dell'introduzione di Prevenar, è stato stimato che Prevenar 13 copra il 73-100% (a seconda del paese) dei sierotipi che causano la patologia invasiva da pneumococco (invasive pneumococcal disease, IPD) in bambini di età inferiore a 5 anni.

In questa fascia di età, i sierotipi 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A sono responsabili del 15,6%-59,7% della malattia invasiva, a seconda del paese, del periodo studiato e dell'utilizzo di Prevenar.

L'otite media acuta (OMA) è una malattia infantile comune con differenti eziologie. I batteri possono essere responsabili del 60-70% degli episodi clinici di OMA. Lo *S. pneumoniae* è in tutto il mondo una delle cause più comuni di OMA batterica.

Si stima che Prevenar 13 copra oltre il 90% dei sierotipi che causano la patologia pneumococcica invasiva antimicrobico -resistente.

#### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni*

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni, l'incidenza di malattia pneumococcica è bassa, tuttavia vi è un aumento del rischio di morbilità e mortalità nei soggetti affetti da comorbidità.

#### *Adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani*

La polmonite è l'evidenza clinica più comune della malattia pneumococcica negli adulti.

L'incidenza riportata di polmonite comunitaria (community-acquired pneumonia, CAP) e di patologia invasiva da pneumococco (invasive pneumococcal disease, IPD) in Europa varia in base al paese, aumenta con l'età a partire dai 50 anni ed è maggiore negli individui di età  $\geq$  65 anni. *S. pneumoniae* è la causa più frequente di CAP e si stima che sia responsabile di circa il 30% di tutti i casi di CAP che richiedono il ricovero ospedaliero degli adulti nei paesi sviluppati.

Polmonite batteriemia (circa l'80% di IPD negli adulti), batteriemia senza focus e meningite sono le manifestazioni più comuni di IPD negli adulti. In base ai dati di sorveglianza in seguito all'introduzione di Prevenar ma prima dell'introduzione di Prevenar 13 nei programmi di vaccinazione infantile, i sierotipi pneumococcici presenti in Prevenar 13 possono essere responsabili di almeno il 50 – 76% (in base al Paese) di IPD negli adulti.

Il rischio di CAP e IPD aumenta anche con malattie croniche sottostanti, in particolare asplenia anatomica o funzionale, diabete mellito, asma, malattia cardiovascolare, polmonare, renale o epatica cronica ed è massimo negli individui immunosoppressi, quali quelli affetti da malattie ematologiche maligne o infezione da HIV.

#### Studi Clinici di Immunogenicità con Prevenar 13 in neonati, bambini e adolescenti

L'efficacia protettiva di Prevenar 13 contro le IPD non è stata analizzata. Come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la valutazione dell'efficacia potenziale contro le IPD in neonati e bambini piccoli è stata basata su un confronto delle risposte immunitarie ai sette sierotipi comuni a Prevenar 13 e Prevenar, la cui efficacia protettiva è stata dimostrata (per l'efficacia di Prevenar (7-valente) nei neonati e nei bambini vedi sotto) Sono state valutate anche le risposte immunitarie ai 6 sierotipi aggiuntivi.

#### Risposta immunitaria a seguito della serie primaria infantile a tre dosi

Gli studi clinici sono stati condotti in diversi paesi europei e negli Stati Uniti con una serie di programmi di vaccinazione, comprendenti due studi randomizzati di non inferiorità (in Germania con una serie primaria a 2, 3, 4 mesi [006] e negli Stati Uniti con una serie primaria a 2, 4, 6 mesi [004]). In questi due studi sono state confrontate le risposte immunitarie pneumococciche utilizzando una serie di criteri di non inferiorità, tra cui la percentuale di soggetti che un mese dopo la serie primaria presentava IgG sieriche anti-polisaccaridiche sierotipo-specifiche  $\geq$  0,35  $\mu$ g/ml ed il confronto delle concentrazioni medie geometriche delle IgG (ELISA GMC's); inoltre, sono stati confrontati i titoli anticorpali funzionali (OPA) tra i soggetti che ricevevano Prevenar 13 e Prevenar. Per i sei sierotipi aggiuntivi, questi valori sono stati confrontati con la risposta più bassa tra tutti i 7 sierotipi comuni in coloro che avevano ricevuto Prevenar.

I confronti sulla non-inferiorità di risposta immunitaria nello studio 006, basati sulla proporzione di neonati che raggiungono una concentrazione di anti-polisaccaride IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , sono mostrati nella Tabella 1. I risultati dello studio 004 sono stati simili. La non inferiorità di Prevenar 13 (limite inferiore del 95% IC per la differenza in percentuale, tra i soggetti dei due gruppi che rispondono a  $0,35 \mu\text{g/ml}$ , superiore a -10%) è stata dimostrata per tutti i 7 sierotipi comuni, ad eccezione del sierotipo 6B nello studio 006 e dei sierotipi 6B e 9V nello studio 004, i quali hanno mancato di poco il margine. Tutti i 7 sierotipi comuni hanno rispettato i criteri pre-stabiliti di non inferiorità per le IgG ELISA GMC's. Prevenar 13 ha elicitato per i 7 sierotipi comuni livelli di anticorpi paragonabili, benché leggermente più bassi, a quelli di Prevenar. La rilevanza clinica di queste differenze non è nota.

La non inferiorità è stata dimostrata nello studio 006 per i 6 sierotipi aggiuntivi, sulla base del numero di neonati che raggiungono una concentrazione di anticorpi  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  e nel confronto delle IgG ELISA GMCs, ed è stata dimostrata per 5 dei 6 sierotipi, con l'eccezione del sierotipo 3 nello studio 004. Per il sierotipo 3, le percentuali di soggetti riceventi Prevenar 13, con IgG sieriche  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  erano pari al 98,2 % (studio 006) ed al 63,5% (studio 004).

| <b>Tabella 1: Confronto della proporzione dei soggetti che raggiungono una concentrazione di anticorpi antipolisaccaridici pneumococcici IgG <math>\geq 0,35 \mu\text{g/ml}</math> dopo la terza dose della serie infantile – Studio 006</b> |  |   |                                 |
|--|--|---|---------------------------------|
| <b>Sierotipi</b>   | <b>Prevenar 13<br/>%<br/>(N=282-285)</b> | <b>Prevenar 7-valente<br/>%<br/>(N=277-279)</b> | <b>Differenza<br/>(95 % CI)</b> |
| <b>Sierotipi di Prevenar 7-valente</b>   |  |   |                                 |
| 4  | 98,2                                     | 98,2  | 0,0 (-2,5; 2,6)                 |
| 6B   | 77,5                                     | 87,1  | -9,6 (-16,0; -3,3)              |
| 9V   | 98,6                                     | 96,4  | 2,2 (-0,4; 5,2)                 |
| 14   | 98,9                                     | 97,5  | 1,5 (-0,9;4,1)                  |
| 18C  | 97,2                                     | 98,6  | -1,4 (-4,2; 1,2)                |
| 19F  | 95,8                                     | 96,0  | -0,3 (-3,8; 3,3)                |
| 23F  | 88,7                                     | 89,5  | -0,8 (-6,0; 4,5)                |
| <b>Sierotipi aggiuntivi di Prevenar 13</b>   |  |   |                                 |
| 1  | 96,1                                     | 87,1*   | 9,1 (4,5; 13,9)                 |
| 3  | 98,2                                     | 87,1  | 11,2 (7,0; 15,8)                |
| 5  | 93,0                                     | 87,1  | 5,9 (0,8; 11,1)                 |
| 6A   | 91,9                                     | 87,1  | 4,8 (-0,3; 10,1)                |
| 7F   | 98,6                                     | 87,1  | 11,5 (7,4; 16,1)                |
| 19A  | 99,3                                     | 87,1  | 12,2 (8,3; 16,8)                |
| * In Prevenar il sierotipo 6B ha mostrato il più basso grado di risposta percentuale nello studio 006 (87,1 %)   |  |   |                                 |

Prevenar 13 negli studi 004 e 006 ha elicitato anticorpi funzionali per tutti i 13 sierotipi contenuti nel vaccino. Per i 7 sierotipi comuni non vi erano differenze nelle percentuali tra i soggetti con titoli OPA  $\geq 1:8$ . Per ciascuno dei sette sierotipi comuni, più del 96% e più del 90% di coloro che avevano ricevuto Prevenar 13, un mese dopo la serie primaria, hanno raggiunto un titolo OPA  $\geq 1:8$ , negli studi 006 e 004 rispettivamente.

Per ciascuno dei 6 sierotipi aggiuntivi, Prevenar 13 ha elicitato titoli OPA  $\geq 1:8$ , dal 91,4% al 100% dei vaccinati, un mese dopo la serie primaria, negli studi 004/006. I titoli medi geometrici di anticorpi funzionali OPA per i sierotipi 1,3 e 5 erano più bassi dei titoli per ciascuno degli altri sierotipi addizionali; la rilevanza clinica di questa osservazione ai fini dell'efficacia protettiva non è nota.

## Risposta immunitaria a seguito della serie primaria a due dosi nei neonati

L'immunogenicità dopo due dosi, nei neonati, è stata dimostrata in quattro studi.

La percentuale di bambini che ha raggiunto una concentrazione di polisaccaride pneumococcico anticapsulare IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , dopo un mese dalla seconda dose, oscillava tra il 79,6% ed il 98,5% in 11 dei 13 sierotipi presenti nel vaccino. Percentuali più basse di bambini hanno raggiunto la soglia di questa concentrazione anticorpale per i sierotipi 6B (tra il 27,9% ed il 57,3%) e 23F (tra il 55,8% ed il 68,1%) in tutti gli studi con somministrazione a 2 e 4 mesi, paragonate al 58,4% per il sierotipo 6B ed al 68,6% per il sierotipo 23F in uno studio con somministrazione a 3 e 5 mesi. Dopo la dose di richiamo tutti i sierotipi del vaccino, inclusi il 6B ed il 23F, hanno avuto una risposta immunitaria compatibile con una stimolazione adeguata con una serie primaria a due dosi. In uno studio in UK le risposte funzionali degli anticorpi sono risultate paragonabili per tutti i sierotipi, inclusi il 6B ed il 23F nei gruppi di Prevenar e Prevenar 13 dopo la serie primaria a due e quattro mesi d'età e dopo la dose di richiamo a 12 mesi di età. Per coloro che hanno ricevuto Prevenar 13 la percentuale di coloro che hanno risposto con titolo OPA  $\geq 1:8$  è stata di almeno l'87% dopo la serie primaria e di almeno il 97% dopo la dose di richiamo. I titoli medi geometrici OPA per i sierotipi 1,3 e 5 erano più bassi di quelli di ognuno degli altri sierotipi addizionali; la rilevanza clinica di tale osservazione è sconosciuta

## Risposte dopo la dose di richiamo a seguito delle serie primarie a due dosi ed a tre dosi nei neonati

Per tutti i 13 sierotipi, dopo la dose di richiamo, la concentrazione anticorpale è aumentata rispetto al livello precedente il richiamo stesso. Per 12 sierotipi le concentrazioni anticorpali che dopo la dose di richiamo sono state più alte rispetto a quelle raggiunte dopo la serie primaria infantile. Queste osservazioni sono coerenti con una stimolazione adeguata (induzione di una memoria immunologica). La risposta immunitaria dopo la dose di richiamo per il sierotipo 3, non è aumentata oltre i livelli osservati dopo la serie di vaccinazione infantile; la rilevanza clinica di questa osservazione riguardo l'induzione della memoria immunitaria per il sierotipo 3 non è nota.

Le risposte anticorpali in seguito alla dose di richiamo dopo la serie primaria infantile, sia di due che di tre dosi, sono state paragonabili a quelle raggiunte per tutti i 13 sierotipi del vaccino.

Per i bambini di età compresa tra i 7 mesi ed i 5 anni un'appropriata schedula vaccinale di recupero (come descritto nel paragrafo 4.2) porta a livelli di risposta IgG anti-capsulare polisaccaridico per ognuno dei 13 sierotipi, almeno paragonabili a quelli della serie primaria a tre dosi nei bambini.

La persistenza degli anticorpi e la memoria immunologica sono state valutate in uno studio condotto su bambini sani che avevano ricevuto una singola dose di Prevenar 13 almeno due anni dopo che erano stati in precedenza immunizzati con 4 dosi di Prevenar, o con una serie infantile a tre dosi di Prevenar seguita da Prevenar 13 a 12 mesi di età, o con 4 dosi di Prevenar 13.

La dose singola di Prevenar 13 ha indotto una robusta risposta anticorpale sia per i 7 sierotipi comuni che per i 6 sierotipi addizionali, nei bambini di approssimativamente di 3,4 anni di età, indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazioni con Prevenar o Prevenar 13.

Dall'introduzione di Prevenar 7-valente, nel 2000, i dati sulla sorveglianza della patologia pneumococcica non hanno mostrato che l'immunità elicitata da Prevenar nei bambini sia diminuita nel tempo.

## Neonati pretermine

La sicurezza e l'immunogenicità di Prevenar 13 somministrato a 2, 3, 4 e 12 mesi sono state valutate in circa 100 neonati prematuri (età gestazionale media 31 settimane; intervallo da 26 a 36 settimane) e confrontate con circa 100 neonati nati a termine (età gestazionale media 39 settimane; intervallo da 37 a 42 settimane).

Le risposte immunitarie nei neonati prematuri e nei neonati a termine sono state confrontate usando la proporzione di soggetti che ha raggiunto una concentrazione di anticorpi IgG leganti il polisaccaride pneumococcico  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mese dopo la serie infantile, l'approccio usato per i confronti sull'immunogenicità fra Prevenar 13 e Prevenar in base alle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Oltre l'85% ha raggiunto una concentrazione di anticorpi IgG leganti il polisaccaride pneumococcico  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mese dopo la serie infantile, eccetto per i sierotipi 5 (71,7%), 6A (82,7%) e 6B (72,7%) nel gruppo pretermine. Per questi 3 sierotipi, la proporzione di soggetti che rispondono tra i neonati pretermine era significativamente inferiore rispetto ai neonati a termine. Circa un mese dopo la dose somministrata dopo l'anno di età, la proporzione di soggetti in ciascun gruppo che raggiungeva la stessa soglia di concentrazione anticorpale era  $> 97\%$ , eccetto per il sierotipo 3 (71% nei neonati pretermine e 79% nei neonati a termine). Non è noto se la memoria immunologica di tutti i sierotipi sia indotta nei neonati pretermine. In generale, le GMC di IgG sierotipo-specifiche erano inferiori per i neonati pretermine rispetto ai neonati a termine.

Dopo la serie neonatale, le GMT di OPA erano simili nei neonati pretermine, rispetto a quelli a termine per il sierotipo 5, che era più basso nei neonati pretermine. Le GMT di OPA dopo la dose nei bambini più piccoli rispetto a quelle dopo la serie infantile erano simili o più basse per 4 sierotipi (4, 14, 18C e 19F) ed erano più elevate, in maniera statisticamente significativa, per 6 sierotipi su 13 (1, 3, 5, 7F, 9V e 19A) nei neonati pretermine rispetto a 10 sierotipi su 13 (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A e 23F) nei neonati a termine.

#### Bambini piccoli (12 -59 mesi) completamente immunizzati con Prevenar (7-valente)

A seguito della somministrazione di una dose singola di Prevenar 13 in bambini (12 -59 mesi) che sono considerati completamente immunizzati con Prevenar (7-valente) (serie primaria a 2 o 3 dosi più dose di richiamo), la proporzione che raggiungeva i livelli sierici di IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  e titoli OPA  $\geq 1:8$  era almeno il 90%. Comunque, 3 (i sierotipi 1, 5 e 6A) dei 6 sierotipi aggiuntivi mostravano una minor

GMC di IgG e GMT di OPA se confrontato con bambini che avevano ricevuto almeno una vaccinazione precedente con Prevenar 13. La rilevanza clinica delle minori GMC e GMT è sconosciuta.

#### Bambini non vaccinati (12 -23 mesi)

Studi su bambini non vaccinati (12-23 mesi) con Prevenar (7-valente) hanno dimostrato che erano richieste 2 dosi per raggiungere le concentrazioni sieriche di IgG per i sierotipi 6B e 23F, simili a quelle indotte da una serie infantile a tre dosi.

#### Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni

In uno studio in aperto condotto su 592 bambini e adolescenti sani, compresi alcuni con asma (17,4%) che potrebbero essere predisposti all'infezione pneumococcica, Prevenar 13 ha indotto risposte immunitarie a tutti i 13 sierotipi. Una singola dose di Prevenar 13 è stata somministrata a bambini di età compresa tra 5 e 10 anni, vaccinati in precedenza con almeno 1 dose di Prevenar, e a bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni a cui non era mai stato somministrato un vaccino pneumococcico.

Sia nei bambini di età compresa tra 5 e 10 anni che nei bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni, la risposta immunitaria a Prevenar 13 non era inferiore a Prevenar per i 7 sierotipi comuni e a Prevenar 13 per i 6 sierotipi aggiuntivi rispetto alla risposta immunitaria misurata in termini di IgG sierica dopo la quarta dose in neonati vaccinati a 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età.



Nei bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni, gli OPA GMT 1 mese dopo la vaccinazione non erano inferiori agli OPA GMT nella fascia di età tra 5 e 10 anni per 12 dei 13 sierotipi (eccetto il sierotipo 3).

### Risposta immunitaria a seguito della somministrazione sottocutanea

La somministrazione sottocutanea di Prevenar 13 è stata valutata in uno studio non comparativo in 185 neonati e bambini giapponesi sani che hanno ricevuto quattro dosi a 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età. Lo studio ha dimostrato che sicurezza e immunogenicità erano generalmente paragonabili alle osservazioni fatte negli studi di somministrazione intramuscolare.

### Efficacia di Prevenar 13

#### *Malattia pneumococcica invasiva*

I dati pubblicati dal Public Health England hanno mostrato che, quattro anni dopo l'introduzione di Prevenar come serie primaria a due dosi nei neonati più dose di richiamo nel secondo anno di vita con una copertura vaccinale del 94%, in Inghilterra e in Galles c'è stata una riduzione del 98% (IC al 95%: 95-99) della malattia causata dai 7 sierotipi del vaccino. Successivamente, quattro anni dopo il passaggio a Prevenar 13, l'ulteriore riduzione dell'incidenza di IPD dovuta ai 7 sierotipi presenti in Prevenar 13 è risultata compresa tra il 76% nei bambini al di sotto dei 2 anni di età e il 91% nei bambini tra 5 e 14 anni. La Tabella 2 mostra le riduzioni specifiche per sierotipo per ognuno dei 5 sierotipi aggiuntivi di Prevenar 13 (non è stato osservato alcun caso di IPD per il sierotipo 5), suddivisi per gruppo di età: i valori sono compresi tra il 68% (sierotipo 3) e il 100% (sierotipo 6A) nei bambini di età inferiore a 5 anni. Riduzioni significative dell'incidenza sono state osservate anche nei gruppi di età più avanzata che non erano stati vaccinati con Prevenar 13 (effetto indiretto).

| <b>Tabella 2: numero di casi specifico per sierotipo e riduzioni dell'incidenza di IPD nel 2013/14 rispetto al 2008/09-2009/10 (2008/10) in base all'età in Inghilterra e in Galles</b>  |                          |                      |   |                               |                      |   |                        |                      |   |
|--|--------------------------|----------------------|---|-------------------------------|----------------------|---|------------------------|----------------------|---|
|  | <b>&lt;5 anni di età</b> |                      |   | <b>Tra 5 e 64 anni di età</b> |                      |   | <b>≥65 anni di età</b> |                      |   |
|  | 2008-10 <sup>§</sup>     | 2013/14 <sup>§</sup> | Riduzione dell'incidenza % (IC al 95%*) | 2008-10 <sup>§</sup>          | 2013/14 <sup>§</sup> | Riduzione dell'incidenza % (IC al 95%*) | 2008-10 <sup>§</sup>   | 2013/14 <sup>§</sup> | Riduzione dell'incidenza % (IC al 95%*) |
| <b>Sierotipi aggiuntivi coperti da Prevenar 13</b>   |                          |                      |   |                               |                      |   |                        |                      |   |
| <b>1</b>   | 59 (54)                  | 5 (5)                | 91% (98%-68%)**                         | 458 (382)                     | 77 (71)              | 83% (88%-74%)**                         | 102 (89)               | 13 (13)              | 87% (94%-72%)**                         |
| <b>3</b>   | 26 (24)                  | 8 (8)                | 68% (89%-6%)                            | 178 (148)                     | 73 (68)              | 59% (72%-38%)**                         | 256 (224)              | 143 (146)            | 44% (57%-27%)**                         |
| <b>6A</b>  | 10 (9)                   | 0 (0)                | 100% (100%-62%)**                       | 53 (44)                       | 5 (5)                | 90% (97%-56%)**                         | 94 (82)                | 5 (5)                | 95% (99%-81%)**                         |
| <b>7F</b>  | 90 (82)                  | 8 (8)                | 91% (97%-74%)**                         | 430 (361)                     | 160 (148)            | 63% (71%-50%)**                         | 173 (152)              | 75 (77)              | 56% (70%-37%)**                         |
| <b>19A</b>   | 85 (77)                  | 7 (7)                | 91% (97%-75%)**                         | 225 (191)                     | 104 (97)             | 54% (65%-32%)**                         | 279 (246)              | 97 (99)              | 65% (75%-53%)**                         |
| <sup>§</sup> Corretta per proporzione dei campioni sierotipizzati, età mancante, denominatore rispetto al 2009/10 e per la tendenza nella malattia pneumococcica invasiva totale fino al 2009/10 (dopo tale data non è stata applicata nessuna correzione della tendenza).<br><sup>*</sup> IC al 95% inflazionato da un intervallo di Poisson basato sulla sovradisersione di 2,1 osservata dalla modellizzazione di tutti i dati relativi alla IPD prima di Prevenar nel 2005-06. |                          |                      |   |                               |                      |   |                        |                      |   |

\*\* p<0,005 per coprire 6A dove p=0,002

### *Otite media (OM)*

In uno studio pubblicato, condotto in Israele, che prevedeva la somministrazione di una serie primaria a 2 dosi più dose di richiamo nel secondo anno di vita, l'impatto di Prevenar 13 sull'OM è stato documentato tramite un sistema di sorveglianza attiva basato sulla popolazione in Israele, con coltura del fluido dell'orecchio medio tramite timpanocentesi, in bambini al di sotto dei 2 anni di età con OM.

In seguito all'introduzione di Prevenar, e successivamente di Prevenar 13, si è verificato un declino dell'incidenza da 2,1 a 0,1 casi per 1000 bambini (95%) per i sierotipi di Prevenar e per il sierotipo 6A, e un declino dell'incidenza da 0,9 a 0,1 casi per 1000 bambini (89%) per i sierotipi aggiuntivi di Prevenar 13: 1, 3, 5, 7F e 19A.

Si è verificato un declino dell'incidenza annuale complessiva dell'OM da 9,6 a 2,1 casi per 1000 bambini (78%) tra luglio 2004 (prima dell'introduzione di Prevenar) e giugno 2013 (dopo l'introduzione di Prevenar 13).

### *Polmonite*

In uno studio multicentrico osservazionale condotto in Francia, che ha messo a confronto i periodi prima e dopo il passaggio da Prevenar a Prevenar 13, si è verificata una riduzione del 16% (da 2060 a 1725 casi) di tutti i casi di polmonite acquisita in comunità (community acquired pneumonia, CAP) nei reparti di medicina d'urgenza in bambini di età compresa tra 1 mese e 15 anni.

Le riduzioni sono state del 53% (da 167 a 79 casi) ( $p<0,001$ ) per i casi di CAP con versamento pleurico e del 63% (da 64 a 24 casi) ( $p<0,001$ ) per i casi di CAP da pneumococco confermati microbiologicamente. Nel secondo anno dopo l'introduzione di Prevenar 13 il numero totale dei casi di CAP dovuti ai 6 sierotipi del vaccino aggiuntivi in Prevenar 13 si è ridotto da 27 a 7 casi isolati (74%).

La diminuzione dei casi di polmonite è stata maggiore nei gruppi di vaccinati di giovane età con una diminuzione del 31,8% (da 757 a 516 casi) e del 16,6% (da 833 a 695 casi) in tutti nei gruppi di età <2 anni e tra i 2 e i 5 anni, rispettivamente. L'incidenza nei gruppi di bambini età maggiore, predominantemente non-vaccinati (>5 anni) non è cambiata durante la durata dello studio.

In un sistema di sorveglianza in corso (dal 2004 al 2013) che ha lo scopo di documentare l'impatto di Prevenar e successivamente di Prevenar 13 sulla CAP nei bambini di età inferiore a 5 anni nel sud di Israele utilizzando una serie primaria a 2 dosi con una dose di richiamo nel secondo anno di vita, è stata osservata una riduzione del 68% (IC del 95%: 73-61) nelle visite di pazienti ambulatoriali e del 32% (IC del 95%: 39-22) nelle ospedalizzazioni per CAP alveolare successivamente all'introduzione di Prevenar 13 rispetto al periodo precedente all'introduzione di Prevenar.

### Effetto sullo stato di portatore nasofaringeo

In uno studio di sorveglianza in Francia condotto su bambini affetti da otite media acuta, sono stati valutati i cambiamenti dello stato di portatore nasofaringeo dei sierotipi pneumococcici dopo l'introduzione di Prevenar (7-valente) e successivamente di Prevenar 13. Prevenar 13 ha significativamente ridotto lo stato di portatore dei 6 sierotipi addizionali combinati (e del sierotipo 6C) e dei sierotipi individuali 6C, 7F, 19A se confrontato con Prevenar. Una riduzione è stata notata anche per il sierotipo 3 (2,5% vs 1,1%;  $p=0.1$ ). Non è stato osservato stato di portatore dei sierotipi 1 e 5.

L'effetto della vaccinazione pneumococcica coniugata sullo stato di portatore nasofaringeo è stato studiato in uno studio a doppio cieco randomizzato in cui i neonati hanno ricevuto Prevenar 13 o Prevenar (7-valente) a 2, 4, 6 e 12 mesi di età in Israele. Prevenar 13 riduceva significativamente lo stato di portatore dei 6 sierotipi addizionali combinati (e del sierotipo 6C) e dei sierotipi individuali 6C, 7F, 19A se confrontato con Prevenar. Non si osservava riduzione per il sierotipo 3 e per il

sierotipo 5 la colonizzazione era troppo infrequente per poterne valutare un impatto. Per il 6 e i rimanenti 7 sierotipi comuni, sono state osservate percentuali di acquisizione NP simili in entrambi i gruppi; per il sierotipo 19F è stata osservata una significativa riduzione.

In questo studio sono state documentate riduzioni dei sierotipi 19A, 19F e 6A di *S. pneumoniae* non sensibili ad una serie di antibiotici. Le riduzioni sono comprese tra il 34% ed il 62% in base al sierotipo ed al tipo di antibiotico.

#### Efficacia protettiva di Prevenar (vaccino 7-valente) in neonati e bambini

L'efficacia di Prevenar 7-valente è stata valutata in due studi maggiori – lo studio Northern California Kaiser Permanente (NCKP) e lo studio Finnish Otitis Media (FinOM). Entrambi gli studi erano randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, nei quali i bambini erano randomizzati per ricevere Prevenar o il vaccino di controllo (NCKP, vaccino meningococcico sierogruppo C CRM-coniugato [MnCC]; FinOM, vaccino epatite B) in una serie di quattro dosi a 2, 4, 6 e 12-15 mesi d'età. I risultati di efficacia ottenuti da tali studi (per la malattia pneumococcica invasiva, la polmonite e l'otite media acuta) sono elencati qui di seguito (tabella 3).

| <b>Tabella 3: Riassunto dell'efficacia di Prevenar 7-valente<sup>1</sup></b> |          |                       |               |
|--|----------|-----------------------|---------------|
| <b>Test</b>  | <b>N</b> | <b>VE<sup>2</sup></b> | <b>95% CI</b> |
| NCKP: IPD da sierotipo del vaccino <sup>3</sup>                              | 30,258   | 97%                   | 85, 100       |
| NCKP: Polmonite clinica con radiografia toracica anormale                    | 23,746   | 35%                   | 4,56          |
| NCKP: Otite Media Acuta (OMA) <sup>4</sup>                                   | 23,746   |                       |               |
| Episodi Totali   |          | 7%                    | 4,10          |
| OMA Recidività (3 episodi in 6 mesi, o 4 episodi in 1 anno)                  |          | 9%                    | 3,15          |
| OMA Recidività (5 episodi in 6 mesi, o 6 episodi in 1 anno)                  |          | 23%                   | 7,36          |
| Posizionamento di tubo timpanostomico  |          | 20 %                  | 2,35          |
| FinOM: AOM   | 1,662    |                       |               |
| Episodi totali   |          | 6%                    | -4, 16        |
| Tutte le OMA pneumococciche  |          | 34%                   | 21, 45        |
| OMA da sierotipo del vaccino   |          | 57%                   | 44, 67        |
| <sup>1</sup> Per protocollo  |          |                       |               |
| <sup>2</sup> Efficacia del vaccino   |          |                       |               |
| <sup>3</sup> Ottobre 1995-20 Aprile 1999                                     |          |                       |               |
| <sup>4</sup> Ottobre 1995-30 Aprile 1998                                     |          |                       |               |

#### L'efficacia protettiva di Prevenar (vaccino 7-valente)

L'efficacia (effetto diretto e indiretto) di Prevenar 7-valente contro le malattie da pneumococco è stata valutata durante i programmi di immunizzazione nella serie primaria infantile sia a tre-dosi che a due-dosi, ciascuna con dose di richiamo (Tabella 4). In seguito all'uso diffuso di Prevenar, l'incidenza di IPD è stata coerentemente e sostanzialmente ridotta.

Usando il metodo di screening, l'efficacia specifica per sierotipo valutata per 2 dosi somministrate al di sotto dell'anno di età nel Regno Unito era pari al 66% (-29, 91 %) e al 100% (25, 100%) per i sierotipi 6B e 23F, rispettivamente.

| <b>Tabella 4: Riassunto di efficacia di Prevenar 7-valente per la patologia invasiva pneumococcica</b>  |  |   |                            |
|---|--|---|----------------------------|
| <b>Paese (anno di introduzione)</b>   | <b>Programma d'immunizzazione raccomandato</b> | <b>Riduzione della patologia, %</b>   | <b>95% CI</b>              |
| Regno Unito (Inghilterra & Galles) <sup>1</sup> (2006)  | 2, 4, + 13 mesi                                | <u>Sierotipi del vaccino:</u><br>Due dosi al di sotto di un anno di età: 85%  | 49, 95%                    |
| USA (2000)  | 2, 4, 6, +12 - 15 mesi                         |   |                            |
| Bambini < 5 <sup>2</sup>  |  | Sierotipi del vaccino: 98%<br>Tutti i sierotipi: 77%  | 97, 99%<br>73, 79%         |
| Adulti ≥ 65 <sup>3</sup>  |  | Sierotipi del vaccino: 76%<br>Tutti i sierotipi: 38%  | NA<br>NA                   |
| Canada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)   | 2, 4, + 12 mesi                                | Tutti i sierotipi: 73%<br><u>Sierotipi del vaccino:</u><br>Serie infantile a due dosi: 99%<br>Schedule completa: 100% | NA<br>92, 100%<br>82, 100% |
| <sup>1</sup> Bambini < 2 anni di età. Efficacia del vaccino calcolata da giugno 2008 (metodo Broome).<br><sup>2</sup> Dati del 2005.<br><sup>3</sup> Dati del 2004.<br><sup>4</sup> Bambini < 5 anni di età. Da gennaio 2005 a dicembre 2007. Non è ancora disponibile l'efficacia totale per il programma di immunizzazione di routine 2+1 |  |   |                            |

#### *Otite media acuta*

L'efficacia di Prevenar nella serie di immunizzazione 3+1 è stata anche osservata contro otite media acuta e polmonite a partire dalla sua introduzione nel programma di immunizzazione nazionale. In una valutazione retrospettiva di un database di un'importante assicurazione statunitense, risulta che, per i bambini di età inferiore ai 2 anni le visite per OMA sono state ridotte del 42,7% (95 % CI, 42,4-43,1 %) e le prescrizioni per OMA ridotte del 41,9%, rispetto al valore basale precedente all'introduzione di Prevenar (2004 vs 1997-99). In un'analisi simile, l'ospedalizzazione e le visite ambulatoriali per le polmoniti di qualunque origine furono ridotte del 52,4% e del 41,1%, rispettivamente. Per gli eventi specificatamente identificati come polmoniti pneumococciche, la riduzione osservata nell'ospedalizzazione e nella frequenza delle visite ambulatoriali furono del 57,6% e del 46,9% rispettivamente, nei bambini di età inferiore ai 2 anni, rispetto al valore basale precedente all'introduzione di Prevenar (2004 vs 1997-99). Mentre il rapporto diretto causa-effetto non può essere estrapolato dalle analisi osservazionali di questo tipo, questi risultati suggeriscono che Prevenar svolge un ruolo importante nel ridurre la patologia mucosale (OMA e polmonite) nella popolazione definita.

#### Studio di efficacia in adulti di 65 anni di età e oltre

L'efficacia verso le CAP pneumococciche e le IPD da sierotipo del vaccino (vaccine-type, VT) è stata valutata in uno studio su vasta scala, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA) nei Paesi Bassi. 84.496 soggetti, di 65 anni di età ed oltre hanno ricevuto una singola vaccinazione di Prevenar 13 o di placebo in una randomizzazione 1:1.

Nello studio CAPiTA sono stati arruolati volontari di ≥ 65 anni di età, le cui caratteristiche demografiche e sanitarie potrebbero differire da quelle degli individui che richiedono la vaccinazione.

Al primo episodio di ricovero, le radiografie del torace confermano la presenza di polmonite in circa il 2% di questa popolazione (n=1.814 soggetti) tra cui 329 casi venivano confermati come CAP pneumococcica e 182 casi erano CAP pneumococcica VT nelle popolazioni per protocollo e intent to treat modificata (mITT). Per l'endpoint primario (popolazione per protocollo), c'erano

139 (49 Prevenar 13: 90 placebo) primi episodi di VT-CAP, con un'efficacia del 45,56% (95,2% IC, 21,82-62,49; p=0,0006).

L'efficacia è stata dimostrata anche per i due endpoint secondari nella popolazione per protocollo. Per l'endpoint secondario della CAP pneumococcica non batteriemica/non invasiva (NB/NI), c'erano 93 (33 Prevenar 13: 60 placebo) primi episodi di CAP pneumococcica NB/NI VT, con un'efficacia del 45,0% (95,2% IC, 14,21-65,31; p=0,0067). Per l'endpoint secondario dell'IPD c'erano 35 (7 Prevenar 13: 28 placebo) primi episodi di VT-IPD, con un'efficacia del 75,00% (95,2% IC, 41,06-90,87; p=0,0005).

La durata dell'efficacia protettiva nei riguardi di un primo episodio di CAP pneumococcica VT, di CAP pneumococcica NB/NI VT e di VT-IPD si è prolungata per i 4 anni dello studio.

Il disegno dello studio non mirava a dimostrare l'efficacia nei sottogruppi e il numero di soggetti di  $\geq 85$  anni di età non era sufficiente a dimostrare l'efficacia in questa fascia di età.

### Studi di immunogenicità in adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani

Negli adulti, non è stata definita una soglia di concentrazione di anticorpi leganti IgG per il polisaccaride pneumococcico anticorpo-specifico, che sia associato a protezione. In tutti gli studi clinici pivotal, il titolo dell'opsonofagocitosi sierotipo specifico (OPA) è stato utilizzato come surrogato per determinare la potenziale efficacia contro la malattia pneumococcica invasiva e la polmonite.

È stata calcolata la media geometrica dei titoli di OPA (GMTs) misurata 1 mese dopo ogni vaccinazione. I titoli OPA sono espressi come il reciproco della più alta diluizione sierica che riduce la sopravvivenza dei pneumococchi di almeno il 50%.

Studi pivotal per il Prevenar 13 sono stati disegnati per dimostrare che le risposte funzionali anticorpali OPA per i 13 sierotipi non sono inferiori, e per alcuni sierotipi superiori, rispetto ai 12 sierotipi in comune con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente autorizzato [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] un mese dopo la somministrazione del vaccino. La risposta al sierotipo 6A, che è unica per Prevenar 13, è stata valutata mediante la dimostrazione di un aumento di 4 volte del titolo dell'OPA specifico al di sopra dei livelli di pre-immunizzazione.

Sono stati condotti cinque studi clinici in Europa e in USA per valutare l'immunogenicità di Prevenar 13 in gruppi di età diversa compresa tra i 18 e i 95 anni. Studi clinici con Prevenar 13 attualmente forniscono dati di immunogenicità negli adulti di 18 anni di età e oltre, inclusi adulti di 65 anni di età precedentemente vaccinati con una o più dosi del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, 5 anni prima dell'arruolamento. Ciascuno studio include adulti sani e adulti immunocompetenti con stabili condizioni sottostanti note per predisporre gli individui a infezioni pneumococciche (es.: patologia cardiovascolare cronica, patologia polmonare cronica incluso l'asma, disordini renali, diabete mellito, patologia epatica cronica incluse le patologie epatiche da alcool), e adulti con fattori di rischio quali fumo e abuso di alcool.

L'immunogenicità e la sicurezza di Prevenar 13 è stata dimostrata negli adulti di 18 anni di età e oltre compresi quelli precedentemente vaccinati con un vaccino pneumococcico polisaccaridico.

#### *Adulti non vaccinati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente*

In uno studio comparativo testa a testa, condotto su adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni, i pazienti hanno ricevuto una singola dose di Prevenar 13 o del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Nello stesso studio un altro gruppo di adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni e un altro gruppo di adulti di età compresa tra 18 e 49 anni hanno ricevuto una singola dose di Prevenar 13.

In Tabella 5 sono confrontate le OPA GMTs, 1 mese dopo la somministrazione, nel gruppo di età compresa tra i 60 e 64 anni ai quali è stata somministrata una singola dose di Prevenar 13 o del

vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, e nel gruppo di età compresa tra i 50 e 59 anni ai quali è stata somministrata una singola dose di Prevenar 13.

**Tabella 5: OPA GMTs in adulti di 60 - 64 anni ai quali è stata somministrato Prevenar 13 o il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) e in adulti di 50 -59 anni ai quali è stato somministrato Prevenar 13 a,b,c**

| Sierotipi       | Prevenar 13             | Prevenar 13             | PPSV23                  | Prevenar 13            |              | Prevenar 13 su        |               |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|-----------------------|---------------|
|                 | 50-59 anni<br>N=350-384 | 60-64 anni<br>N=359-404 | 60-64 anni<br>N=367-402 | 50-59 su<br>60-64 anni |              | PPSV23,<br>60-64 anni |               |
|                 | GMT                     | GMT                     | GMT                     | GMR                    | (95% CI)     | GMR                   | (95% CI)      |
| 1               | 200                     | 146                     | 104                     | 1,4                    | (1,08; 1,73) | 1,4                   | (1,10; 1,78)  |
| 3               | 91                      | 93                      | 85                      | 1,0                    | (0,81; 1,19) | 1,1                   | (0,90; 1,32)  |
| 4               | 2833                    | 2062                    | 1295                    | 1,4                    | (1,07; 1,77) | 1,6                   | (1,19; 2,13)  |
| 5               | 269                     | 199                     | 162                     | 1,4                    | (1,01; 1,80) | 1,2                   | (0,93; 1,62)  |
| 6A <sup>†</sup> | 4328                    | 2593                    | 213                     | 1,7                    | (1,30; 2,15) | 12,1                  | (8,63; 17,08) |
| 6B              | 3212                    | 1984                    | 788                     | 1,6                    | (1,24; 2,12) | 2,5                   | (1,82; 3,48)  |
| 7F              | 1520                    | 1120                    | 405                     | 1,4                    | (1,03; 1,79) | 2,8                   | (1,98; 3,87)  |
| 9V              | 1726                    | 1164                    | 407                     | 1,5                    | (1,11; 1,98) | 2,9                   | (2,00; 4,08)  |
| 14              | 957                     | 612                     | 692                     | 1,6                    | (1,16; 2,12) | 0,9                   | (0,64; 1,21)  |
| 18C             | 1939                    | 1726                    | 925                     | 1,1                    | (0,86; 1,47) | 1,9                   | (1,39; 2,51)  |
| 19A             | 956                     | 682                     | 352                     | 1,4                    | (1,16; 1,69) | 1,9                   | (1,56; 2,41)  |
| 19F             | 599                     | 517                     | 539                     | 1,2                    | (0,87; 1,54) | 1,0                   | (0,72; 1,28)  |
| 23F             | 494                     | 375                     | 72                      | 1,3                    | (0,94; 1,84) | 5,2                   | (3,67; 7,33)  |

<sup>a</sup> La non-inferiorità è stata definita come il limite più basso dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code e per GMR maggiore di 0,5.

<sup>b</sup> Risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 1.

<sup>c</sup> Per il sierotipo 6A<sup>†</sup>, unico per Prevenar 13, una risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 2.

Negli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni gli OPA GMTs di Prevenar 13 erano non-inferiori agli OPA GMTs ricavati dal vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente per i dodici sierotipi comuni a entrambi i vaccini. Per 9 sierotipi, i titoli degli OPA sono stati dimostrati essere maggiori con significatività statistica nei pazienti trattati con Prevenar 13.

Negli adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni gli OPA GMTs per tutti i 13 sierotipi di Prevenar 13 erano non-inferiori alle risposte negli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

Per 9 sierotipi, la risposta immunitaria era correlata all'età, con il gruppo di adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni che ha mostrato risposte maggiori con significatività statistica rispetto agli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

In tutti gli adulti di età superiore o uguale a 50 anni che hanno ricevuto una dose singola di Prevenar 13, i titoli di OPA per il sierotipo 6A erano significativamente maggiori che gli adulti di età superiore o uguale a 60 anni che hanno ricevuto una dose singola di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Un anno dopo la vaccinazione con Prevenar 13 titoli di OPA sono diminuiti rispetto ad un mese dopo la vaccinazione, comunque, i titoli di OPA per tutti i sierotipi sono rimasti superiori ai livelli basali:

|  | Livelli OPA GMT basali | Livelli OPA GMT un anno dopo<br>Prevenar 13 |
|--|------------------------|---|
| Adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni non vaccinati precedentemente con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente | 5 - 45                 | 20 - 1234                                   |
| Adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni non vaccinati precedentemente con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente | 5 - 37                 | 19 - 733                                    |

La Tabella 6 mostra OPA GMT 1 mese dopo una singola dose di Prevenar 13 in pazienti di età compresa tra i 18 e i 49 anni rispetto a pazienti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

| <b>Tabella 6 OPA GMT in adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni e tra i 60 e i 64 anni ai quali è stato somministrato Prevenar 13<sup>a,b</sup></b> |                                 |                                 |   |                        |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---|------------------------|
|   | <b>18-49 anni<br/>N=836-866</b> | <b>60-64 anni<br/>N=359-404</b> | <b>18-49 anni<br/>rispetto a<br/>60-64 anni</b> |                        |
| <b>Sierotipo</b>  | GMT <sup>b</sup>                | GMT <sup>b</sup>                | GMR   | (95% CI <sup>c</sup> ) |
| 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)           |

<sup>a</sup> La non-inferiorità è stata definita come il limite più basso dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 0,5.

<sup>b</sup> Risposta maggiore staticamente significativa definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 1.

Gli intervalli di confidenza (CI) per il rapporto sono retro-trasformazioni di un intervallo di confidenza basato sulla distribuzione t di Student per la differenza media dei logaritmi delle misure.

Negli adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni OPA GMT per tutti i 13 sierotipi di Prevenar 13 erano non-inferiori alle risposte a Prevenar 13 osservate in adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

Un anno dopo la vaccinazione con Prevenar 13 i titoli di OPA erano diminuiti rispetto a un mese dopo la vaccinazione, tuttavia rimanevano più alti per tutti i sierotipi rispetto ai livelli basali.

|  | Livelli di OPA GMT al basale | Livelli di OPA GMT a 1 anno dalla vaccinazione con Prevenar 13 |
|--|------------------------------|--|
| Adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni non precedentemente vaccinati con vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente | 5 - 186                      | 23 – 2948  |

*Adulti vaccinati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente*

Le risposte immunitarie con Prevenar 13 e con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente sono state confrontate in uno studio testa a testa in adulti di età superiore o uguale a 70 anni, che hanno ricevuto una singola dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico almeno 5 anni prima lo studio di vaccinazione.

In Tabella 7 sono confrontate le OPA GMTs, 1 mese dopo la somministrazione, negli adulti di età superiore o uguale a 70 anni, vaccinati con una singola dose di Prevenar 13 o di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

| <b>Tabella 7 - OPA GMTs in adulti di età uguale o superiore a 70 anni vaccinati con una singola dose di Prevenar 13 o del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b> |                                  |                             |   |                 |
|---|----------------------------------|-----------------------------|---|-----------------|
|   | <b>Prevenar 13<br/>N=400-426</b> | <b>PPSV23<br/>N=395-445</b> | <b>Prevenar OPA GMT relativo a<br/>PPSV23</b> |                 |
| <b>Sierotipi</b>  | <b>OPA GMT</b>                   | <b>OPA GMT</b>              | <b>GMR</b>                                    | <b>(95% CI)</b> |
| 1   | 81                               | 55                          | 1,5   | (1,17; 1,88)    |
| 3   | 55                               | 49                          | 1,1   | (0,91; 1,35)    |
| 4   | 545                              | 203                         | 2,7   | (1,93; 3,74)    |
| 5   | 72                               | 36                          | 2,0   | (1,55; 2,63)    |
| 6A <sup>†</sup>   | 903                              | 94                          | 9,6   | (7,00; 13,26)   |
| 6B  | 1261                             | 417                         | 3,0   | (2,21; 4,13)    |
| 7F  | 245                              | 160                         | 1,5   | (1,07; 2,18)    |
| 9V  | 181                              | 90                          | 2,0   | (1,36; 2,97)    |
| 14  | 280                              | 285                         | 1,0   | (0,73; 1,33)    |
| 18C   | 907                              | 481                         | 1,9   | (1,42; 2,50)    |
| 19A   | 354                              | 200                         | 1,8   | (1,43; 2,20)    |
| 19F   | 333                              | 214                         | 1,6   | (1,17; 2,06)    |
| 23F   | 158                              | 43                          | 3,7   | (2,69; 5,09)    |

<sup>a</sup> La non-inferiorità è stata definita come il limite più basso dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 0,5.

<sup>b</sup> Risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 1.

<sup>c</sup> Per il sierotipo 6A<sup>†</sup>, unico per Prevenar 13, una risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 2.

Negli adulti vaccinati con il vaccino pneumococcico polisaccaridico almeno 5 anni prima lo studio clinico, OPA GMTs di Prevenar 13 erano non-inferiori alle risposte al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente per i dodici sierotipi in comune. Inoltre, in questo studio gli OPA di 10 su 12 sierotipi si sono dimostrati maggiori con significatività statistica.

La risposta immunitaria al sierotipo 6A era maggiore con significatività statistica in seguito alla vaccinazione con Prevenar 13 rispetto a quella con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.



Un anno dopo la vaccinazione con Prevenar 13 negli adulti di età uguale o superiore a 70 anni vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, almeno 5 anni prima di iniziare lo studio, i titoli OPA erano più bassi rispetto ad un mese dopo la vaccinazione, comunque, i titoli di OPA per tutti i sierotipi sono rimasti superiori ai livelli basali:

|   | Livelli OPA GMT basali | Livelli OPA GMT un anno dopo<br>Prevenar 13 |
|---|------------------------|---|
| Adulti di età uguale o superiore a 70 anni vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente almeno 5 anni prima | 9 - 122                | 18 - 381                                    |

### Risposte immunitarie nelle popolazioni speciali

Gli individui con le condizioni descritte di seguito hanno un rischio maggiore di malattia pneumococcica. Non è nota la rilevanza clinica dei livelli anticorpali indotti da Prevenar 13 in queste popolazioni speciali.

#### *Anemia a cellule falciformi*

È stato condotto uno studio in aperto a braccio singolo in Francia, Italia, Regno Unito, Stati Uniti, Libano, Egitto e Arabia Saudita con 2 dosi di Prevenar 13 somministrate a 6 mesi di distanza a 158 bambini e adolescenti di età compresa tra  $\geq 6$  e  $< 18$  anni affetti da anemia a cellule falciformi, precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. Dopo la prima vaccinazione, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda dose le risposte immunitarie erano paragonabili a quelle successive alla prima dose. A un anno dalla seconda dose i livelli anticorpali misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA erano più elevati rispetto ai livelli precedenti alla prima dose di Prevenar 13, fatta eccezione per le GMC di IgG per i sierotipi 3 e 5 che erano numericamente simili.

#### *Ulteriori dati sulla immunogenicità di Prevenar (7-valente): bambini con anemia a cellule falciformi*

L'immunogenicità di Prevenar è stata analizzata con uno studio multicentrico in aperto effettuato su 49 neonati affetti da anemia a cellule falciformi. I bambini furono vaccinati con Prevenar (a partire dai 2 mesi di età, 3 dosi con un intervallo di un mese tra una dose e l'altra) e 46 di questi bambini furono vaccinati anche con un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente all'età di 15-18 mesi. Dopo l'immunizzazione primaria, il 95,6% dei soggetti aveva livelli anticorpali di almeno 0,35  $\mu\text{g/ml}$  per tutti i sette sierotipi presenti in Prevenar. Dopo la vaccinazione polisaccaridica, un aumento significativo fu osservato nelle concentrazioni anticorpali contro i sette sierotipi, suggerendo che la memoria immunologica era ben radicata.

#### *Infezione da HIV*

##### *Bambini e adulti non vaccinati in precedenza con un vaccino pneumococcico*

Bambini e adulti con infezione da HIV con  $\text{CD4} \geq 200$  cellule/ $\mu\text{l}$  (media 717,0 cellule/ $\mu\text{l}$ ), carica virale  $< 50.000$  copie/ml (media 2090,0 copie/ml), senza malattia in atto associata all'AIDS e non vaccinati in precedenza con un vaccino pneumococcico hanno ricevuto 3 dosi di Prevenar 13. Conformemente alle raccomandazioni generali, successivamente è stata somministrata una singola dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. I vaccini sono stati somministrati a intervalli di 1 mese. Le risposte immunitarie sono state valutate in 259-270 soggetti valutabili circa 1 mese dopo ciascuna dose di vaccino. Dopo la prima dose, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, che erano più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di

Prevenar 13, le risposte immunitarie erano paragonabili o superiori a quelle successive alla prima dose.

#### Adulti vaccinati in precedenza con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente

Adulti con infezione da HIV di età  $\geq 18$  anni con  $CD4 \geq 200$  cellule/ $\mu$ l (media 609,1 cellule/ $\mu$ l) e carica virale  $< 50.000$  copie/ml (media 330,6 copie/ml), senza malattia in atto associata all'AIDS e precedentemente vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente somministrato almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, hanno ricevuto 3 dosi di Prevenar 13, all'arruolamento, 6 mesi e 12 mesi dopo la prima dose di Prevenar 13. Le risposte immunitarie sono state valutate in 231-255 soggetti valutabili circa 1 mese dopo ciascuna dose di Prevenar 13.

Dopo la prima dose, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, che erano più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di Prevenar 13, le risposte immunitarie erano paragonabili o superiori a quelle successive alla prima dose. Nello studio, 162 soggetti avevano ricevuto in precedenza 1 dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, 143 soggetti in precedenza 2 dosi e 26 soggetti in precedenza più di 2 dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. I soggetti a cui erano state somministrate due o più dosi precedenti di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente mostravano una risposta immunitaria simile rispetto ai soggetti a cui era stata somministrata una sola dose precedente.

#### *Trapianto di cellule staminali ematopoietiche*

Bambini e adulti con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) allogenico all'età di  $\geq 2$  anni con remissione ematologica completa della malattia di fondo o con remissione parziale molto buona in caso di linfoma o mieloma hanno ricevuto tre dosi di Prevenar 13 con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra. La prima dose è stata somministrata da 3 a 6 mesi dopo l'HSCT. Una quarta dose di Prevenar 13 (richiamo) è stata somministrata 6 mesi dopo la terza dose. Conformemente alle raccomandazioni generali, 1 mese dopo la quarta dose di Prevenar 13 è stata somministrata una singola dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Le risposte immunitarie misurate mediante GMC di IgG sono state valutate in 168-211 soggetti valutabili circa 1 mese dopo la vaccinazione. Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali più elevati dopo ogni dose dello stesso. Le risposte immunitarie dopo la quarta dose di Prevenar 13 sono risultate significativamente più elevate per tutti i sierotipi rispetto ai livelli dopo la terza dose. In questo studio non sono stati misurati i titoli anticorpali funzionali (titoli OPA).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati non-clinici non hanno rilevato alcun rischio particolare per la specie umana, secondo studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dose singola o ripetute, tollerabilità locale, tossicità dello sviluppo e della riproduzione.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido succinico  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Prevenar 13 è stabile a temperature fino a 25°C per quattro giorni. Alla fine di questo periodo Prevenar 13 deve essere utilizzato o eliminato. Questi dati intendono fornire una guida agli operatori sanitari in caso di escursioni temporanee di temperatura.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di sospensione per iniezione in siringa preriempita (vetro di tipo I) con tappo-pistone (gomma clorobutilica priva di lattice) ed un cappuccio proteggi-punta (gomma isoprene bromobutilica priva di lattice).

Confezioni da 1 e 10, con o senza ago, e confezione multipla costituita da 5 confezioni da 10 siringhe preriempite senza ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione, può essere osservato un deposito bianco ed un sovranatante limpido. Questo non costituisce segno di deterioramento.

Il vaccino deve essere agitato accuratamente fino ad ottenere una sospensione bianca omogenea prima di espellere aria dalla siringa, e deve essere ispezionato visivamente per qualsiasi elemento corpuscolare e/o variazione dell'aspetto fisico, prima della somministrazione. Non utilizzarlo se il contenuto appare diverso.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti scarto derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/590/001  
EU/1/09/590/002  
EU/1/09/590/003  
EU/1/09/590/004  
EU/1/09/590/005  
EU/1/09/590/006

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 9 dicembre 2009

Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prevenar 13 sospensione iniettabile in flaconcino monodose

Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (13 valente adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

|  |        |
|--|--------|
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 1 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 3 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 4 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 5 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 6A <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 6B <sup>1</sup>  | 4,4 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 7F <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 9V <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 14 <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 18C <sup>1</sup> | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 19A <sup>1</sup> | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 19F <sup>1</sup> | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 23F <sup>1</sup> | 2,2 µg |

<sup>1</sup>Coniugato alla proteina vettrice CRM<sub>197</sub>, adsorbito su fosfato di alluminio.

1 dose (0,5 ml) contiene circa 32 µg di proteina vettrice CRM<sub>197</sub> e 0,125 mg di alluminio.

### Eccipienti con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in flaconcino monodose.

Il vaccino è una sospensione bianca omogenea.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta (OMA), causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni.

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva e di polmonite, causata da *Streptococcus pneumoniae* in adulti di età  $\geq$  di 18 anni e anziani.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni sulla protezione contro specifici sierotipi di pneumococco.

L'uso di Prevenar 13 deve essere valutato sulla base delle raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione il rischio della patologia invasiva e della polmonite nei differenti gruppi di età, le

comorbidità sottostanti così come la variabilità dell'epidemiologia dei sierotipi nelle diverse aree geografiche.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il programma d'immunizzazione di Prevenar 13 deve basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

##### Posologia:

##### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni

Si raccomanda che i neonati che ricevono la prima dose di Prevenar 13 completino il corso della vaccinazione con Prevenar 13.

##### Neonati di età compresa tra 6 settimane e 6 mesi

###### *Serie primaria a tre dosi*

La serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml.

La serie primaria infantile consiste di tre dosi, con la prima dose somministrata generalmente al 2° mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata anche a sei settimane di età. La quarta dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età.

###### *Serie primaria a due dosi*

In alternativa, quando Prevenar 13 è somministrato come parte di un programma di immunizzazione infantile di routine, può essere somministrata una serie che consiste di tre dosi, ciascuna da 0,5 ml. La prima dose può essere somministrata a partire dai 2 mesi di età, con una seconda dose due mesi dopo. La terza dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e 15 mesi di età (vedere paragrafo 5.1).

##### Neonati pretermine (< 37 settimane di gestazione)

Nei neonati pretermine, la serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi, ciascuna di 0,5 ml. La serie primaria infantile consiste di tre dosi, con la prima dose somministrata a 2 mesi di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata già a sei settimane di età. La quarta dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### Bambini e neonati non precedentemente vaccinati di età $\geq 7$ mesi

###### *Neonati di età compresa tra 7 e 11 mesi*

Due dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una terza dose è raccomandata durante il secondo anno di vita.

###### *Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi*

Due dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi (vedere paragrafo 5.1).

###### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni*

Una dose singola da 0,5 ml.

## Programma di vaccinazione con Prevenar 13 per neonati e bambini precedentemente vaccinati con Prevenar (7-valente) (sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F)

Prevenar 13 contiene gli stessi 7 sierotipi contenuti in Prevenar, utilizza la stessa proteina vettore CRM<sub>197</sub>.

I neonati e i bambini che hanno iniziato l'immunizzazione con Prevenar possono completarla passando a Prevenar 13 in qualsiasi stadio del programma di vaccinazione.

### *Bambini piccoli (12-59 mesi) completamente immunizzati con Prevenar (7-valente)*

Bambini piccoli che sono considerati completamente immunizzati con Prevenar (7-valente) devono ricevere una dose da 0,5 ml di Prevenar 13 per indurre le risposte immuni ai 6 sierotipi addizionali. Questa dose di Prevenar 13 deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la dose finale di Prevenar (7-valente) (vedere paragrafo 5.1).

### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni*

Ai bambini di età compresa tra 5 e 17 anni può essere somministrata una dose singola di Prevenar 13 se sono stati vaccinati in precedenza con una o più dosi di Prevenar (7-valente). Questa dose di Prevenar 13 deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la dose finale di Prevenar (7-valente) (vedere paragrafo 5.1).

### Adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani.

Una dose singola

La necessità di una seconda vaccinazione con una dose successiva di Prevenar 13 non è stata stabilita.

Indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione pneumococcica, se l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente è considerato appropriato, Prevenar 13 deve essere somministrato per primo (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### Popolazioni speciali

Gli individui affetti da condizioni concomitanti che li predispongono a malattia pneumococcica (quali quelli affetti da anemia a cellule falciformi o infezione da HIV), compresi quelli precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, possono ricevere almeno una dose di Prevenar 13 (vedere paragrafo 5.1).

Negli individui con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) la serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi di Prevenar 13, da 0,5 ml ciascuna. La serie primaria consiste di tre dosi, la prima somministrata da 3 a 6 mesi dopo l'HSCT e con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra. A 6 mesi dalla terza dose si raccomanda la somministrazione di una quarta dose (richiamo) (vedere paragrafo 5.1).

### Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. I siti preferiti sono la superficie anterolaterale della coscia (muscolo vasto laterale) nei neonati, oppure il muscolo deltoide del braccio nei bambini e negli adulti.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o al tossoide difterico.

Come con gli altri vaccini, nei soggetti che sono affetti da uno stato febbrile acuto grave la somministrazione di Prevenar 13 deve essere rimandata. Comunque, la presenza di una infezione minore, così come un raffreddore, non deve comportare il ritardo della vaccinazione.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prevenar 13 non deve essere somministrato per via intravascolare.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili un appropriato trattamento ed una supervisione medica, nel caso si verificasse un raro evento anafilattico conseguente alla somministrazione del vaccino.

Questo vaccino non deve essere somministrato per via intramuscolare nei pazienti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disordine della coagulazione che possa rappresentare controindicazione per l'iniezione intramuscolare, ma può essere somministrato per via sottocutanea se il potenziale beneficio supera, in modo evidente, i rischi (vedere paragrafo 5.1).

Prevenar 13 proteggerà solo dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nel vaccino, e non proteggerà da altri micro-organismi che causano patologia invasiva, polmonite o otite media.

Come con ogni vaccino, Prevenar 13 non protegge tutti gli individui che ricevono il vaccino contro le malattie causate da pneumococco. Per le informazioni epidemiologiche più recenti nel proprio Paese, consultare l'organizzazione nazionale competente.

Pazienti con risposta immunitaria compromessa, dovuta all'impiego di terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), o altre cause, possono avere una ridotta risposta anticorpale all'immunizzazione attiva.

Sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità relativi a un numero limitato di individui affetti da anemia a cellule falciformi, infezione da HIV o con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 5.1). I dati sulla sicurezza e sulla immunogenicità di Prevenar 13, per pazienti di altri specifici gruppi immuno-compromessi non sono disponibili (es.: tumore maligno o sindrome nefrosica) e la vaccinazione deve essere valutata su base individuale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, per cui è essenzialmente "privo di sodio".

#### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni

Negli studi clinici, Prevenar 13 ha indotto una risposta immunitaria verso tutti i tredici sierotipi inclusi nel vaccino. Tuttavia, la risposta immunitaria verso il sierotipo 3, registrata dopo la dose di richiamo, non è aumentata al di sopra dei livelli raggiunti dopo la serie di vaccinazione infantile. La rilevanza clinica di questa osservazione, riguardo l'induzione di una memoria immunitaria al sierotipo 3, è sconosciuta (vedere paragrafo 5.1).

Le proporzioni degli anticorpi funzionali (titolo OPA  $\geq 1:8$ ) che proteggono nei confronti dei sierotipi 1, 3 e 5 sono state alte. Comunque i titoli medi geometrici OPA erano più bassi di quelli raggiunti nei confronti di ciascuno degli altri sierotipi aggiuntivi rimanenti; la rilevanza clinica di ciò ai fini dell'efficacia protettiva non è nota (vedere paragrafo 5.1).

Dati limitati hanno dimostrato che Prevenar 7-valente (serie primarie a tre dosi) induce una risposta immunitaria accettabile nei neonati con anemia a cellule falciformi, con un profilo di sicurezza simile a quello osservato in gruppi non ad alto rischio (vedere paragrafo 5.1).

I bambini di età inferiore ai 2 anni devono ricevere la serie vaccinale di Prevenar 13 appropriata per la loro età (vedere paragrafo 4.2). L'uso del vaccino pneumococcico coniugato non sostituisce l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente nei bambini di età  $\geq 2$  anni con malattie che li



rendono a più elevato rischio per la patologia invasiva dovuta a *Streptococcus pneumoniae* (quali anemia a cellule falciformi, asplenia, infezione da HIV, malattie croniche oppure soggetti immunocompromessi). Quando raccomandato, i bambini di età  $\geq 24$  mesi ad alto rischio, e già inizialmente vaccinati con Prevenar 13, devono ricevere il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. L'intervallo tra il vaccino pneumococcico 13-valente coniugato (Prevenar 13) ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non deve essere inferiore alle 8 settimane. Non sono disponibili dati che indicano se la somministrazione di un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, in bambini inizialmente vaccinati con Prevenar 13 e non, può causare una reazione iporesponsiva ad altre dosi di Prevenar 13.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), deve essere considerato il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione, ed in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria.

Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o posticipata.

Per i sierotipi del vaccino, la protezione contro l'otite media è prevista più bassa rispetto alla protezione contro la patologia invasiva. Poiché l'otite media è causata da molti organismi diversi dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino, si prevede una protezione bassa contro tutte le otiti medie (vedere paragrafo 5.1).

Quando Prevenar 13 è somministrato contemporaneamente ad Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), le percentuali di reazioni febbrili sono simili a quelle osservate con la somministrazione concomitante di Prevenar (7-valente) ed Infanrix hexa (vedere paragrafo 4.8). Con la somministrazione concomitante di Prevenar 13 e Infanrix hexa è stato osservato un aumento della frequenza di segnalazioni di convulsioni (con o senza febbre) ed episodi ipotonici iporesponsivi (HHE) (vedere paragrafo 4.8).

Un trattamento anti-piretico deve essere intrapreso, secondo le linee guida terapeutiche locali, nei bambini con disordini di natura epilettica o con una precedente anamnesi di convulsioni febbrili e in tutti i bambini che ricevono Prevenar 13 contemporaneamente a vaccini della pertosse a cellule intere.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni.

Prevenar 13 può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini antigenici, sia come vaccini monovalenti o in combinazione: difterite, tetano, pertosse acellulare o a cellule intere, *Haemophilus influenzae* tipo b, antipolio inattivato, epatite B (vedere paragrafo 4.4 per informazioni su Infanrix hexa), meningococco sierogruppo C, morbillo, parotite, rosolia, varicella e vaccino rotavirus.

Tra i 12 e i 23 mesi di vita, Prevenar 13 può essere somministrato contemporaneamente al vaccino meningococcico polisaccaridico dei sierogruppi A, C, W e Y coniugato con il tossoide tetanico a bambini che abbiano ricevuto un'adeguata immunizzazione primaria con Prevenar 13 (in conformità alle raccomandazioni locali).

Dati ottenuti da uno studio clinico postmarketing con lo scopo di valutare l'impatto della profilassi antipiretica (ibuprofene e paracetamolo) sulla risposta immunitaria a Prevenar 13, suggeriscono che la somministrazione di paracetamolo concomitante o nello stesso giorno della vaccinazione può ridurre la risposta immunitaria a Prevenar 13, dopo la serie infantile. La risposta alla dose di richiamo somministrata a 12 mesi non è risultata influenzata. Il significato clinico di questa osservazione è sconosciuto.

#### Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni

Al momento non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante con altri vaccini.

#### Adulti di età compresa tra 18 e 49 anni

Non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante con altri vaccini.

#### Adulti di età uguale o superiore a 50 anni

Prevenar 13 può essere co-somministrato con il vaccino stagionale trivalente dell'influenza (TIV).

In due studi condotti in adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni e di 65 anni di età e oltre, è stato dimostrato che Prevenar 13 può essere somministrato in concomitanza con il TIV.

La risposta a tutti e tre gli antigeni TIV era paragonabile se TIV veniva somministrato da solo o in concomitanza con Prevenar 13.

Quando Prevenar 13 veniva co-somministrato al vaccino TIV, la risposta immunitaria a Prevenar 13 risultava inferiore rispetto a quando Prevenar 13 veniva somministrato da solo. Tuttavia, non è stato rilevato alcun impatto a lungo termine sui livelli di anticorpi circolanti.

In un terzo studio svolto su adulti di età compresa tra i 50 e i 93 anni, è stato dimostrato che Prevenar 13 può essere somministrato in concomitanza al vaccino inattivato quadrivalente dell'influenza (QIV) stagionale. Le risposte immunitarie a tutti e quattro i ceppi di QIV sono risultate non-inferiori quando Prevenar 13 veniva somministrato in concomitanza al QIV rispetto a quando il QIV veniva somministrato da solo.

Le risposte immunitarie a Prevenar 13 sono risultate non-inferiori quando Prevenar 13 veniva somministrato in concomitanza al QIV rispetto a quando Prevenar 13 veniva somministrato da solo. Come con la co-somministrazione di vaccini trivalenti, le risposte immunitarie ad alcuni sierotipi pneumococcici sono risultate inferiori quando sono stati somministrati entrambi i vaccini in concomitanza.

L'uso di Prevenar 13 in concomitanza con altri vaccini non è stato studiato.

Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti di iniezione differenti.

La co-somministrazione di Prevenar 13 e del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non è stata studiata. Negli studi clinici quando Prevenar 13 veniva somministrato dopo 1 anno dalla somministrazione del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente la risposta immunitaria era inferiore per tutti i sierotipi se paragonata a quando Prevenar 13 veniva somministrato a pazienti non immunizzati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Il significato clinico di ciò non è noto.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso del vaccino coniugato pneumococcico 13-valente nelle gestanti. Pertanto, l'uso del Prevenar 13 deve essere evitato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente sia escreto nel latte materno.

## Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in riferimento alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Prevenar 13 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti citati al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

L'analisi delle frequenze di segnalazione post-marketing suggerisce un potenziale aumento di convulsioni, con o senza febbre, e di HHE, nei gruppi in cui è stato riportato l'uso di Prevenar 13 con Infanrix hexa, rispetto ai gruppi in cui è stato riportato l'impiego del solo Prevenar 13.

Reazioni avverse riportate negli studi clinici o nel corso dell'esperienza post-marketing per tutti i gruppi di età sono elencate in questo paragrafo ordinate per tipologia di organo, in ordine decrescente per frequenza e gravità.

La frequenza è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), molto rara ( $\leq 1/10,000$ ), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

#### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni

La sicurezza del vaccino è stata valutata in diversi studi clinici controllati, nei quali sono state somministrate 14.267 dosi a 4.429 bambini sani dalle 6 settimane di età, alla prima vaccinazione, e dell'età di 11-16 mesi, alla dose di richiamo. In tutti gli studi sui neonati, Prevenar 13 è stato co-somministrato con vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5).

È stata anche valutata la sicurezza in 354 bambini precedentemente non vaccinati (dai 7 mesi ai 5 anni di età).

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni, sono state reazioni al sito di iniezione, febbre, irritabilità, diminuzione dell'appetito e aumento e/o diminuzione del sonno.

In uno studio clinico su neonati vaccinati a 2, 3 e 4 mesi di età, la febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  è stata riferita a percentuali più elevate nei neonati che avevano ricevuto Prevenar (7-valente) contemporaneamente ad Infanrix hexa (28,3%-42,3%) rispetto ai neonati che avevano ricevuto solo Infanrix hexa (15,6%-23,1%). Dopo una dose di richiamo a 12-15 mesi di età, è stata segnalata febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  nel 50,0% dei neonati che avevano ricevuto contemporaneamente Prevenar (7-valente) ed Infanrix hexa rispetto al 33,6% dei neonati che avevano ricevuto solo Infanrix hexa. Queste reazioni sono state per lo più moderate ( $39^{\circ}\text{C}$  o meno) e transitorie.

Nei bambini di età superiore ai 12 mesi è stato riportato un aumento di reazioni al sito di iniezione rispetto a quanto osservato nei neonati durante la serie primaria con Prevenar 13.

#### *Reazioni avverse osservate negli studi clinici*

Negli studi clinici, il profilo di sicurezza di Prevenar 13 è stato simile a quello di Prevenar. Le frequenze che seguono si basano sulle reazioni avverse valutate negli studi clinici con Prevenar 13.

Disturbi del sistema immunitario:

Rari: reazioni di ipersensibilità compreso edema facciale, dispnea, broncospasmo

Patologie del sistema nervoso:

Non comuni: convulsioni (comprese convulsioni febbrili)

Rari: episodio iporesponsivo-ipotonico

Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: diminuzione dell'appetito

Comuni: vomito, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: rash

Non comuni: orticaria o rash orticarioide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: febbre, irritabilità, qualsiasi eritema al sito di iniezione, indurimento/gonfiore o dolore/dolorabilità; sonnolenza, sonno agitato. Eritema nel sito di iniezione o indurimento/gonfiore di 2,5 cm-7,0 cm (dopo la dose di richiamo e nei bambini più grandi [2-5 anni di età])

Comuni: febbre >39 °C; difficoltà di movimento nel sito di iniezione (a causa del dolore), eritema al sito di iniezione o indurimento / gonfiore di 2,5 cm-7,0 cm (dopo la serie infantile)

Non comuni: eritema nel sito di iniezione, indurimento/gonfiore > 7,0 cm; pianto

*Reazioni avverse riportate nell'esperienza successiva alla commercializzazione di Prevenar 13*

Sebbene le seguenti reazioni avverse non siano state osservate durante gli studi clinici di Prevenar 13 in neonati e bambini, sono considerate come reazioni avverse per Prevenar 13 perché riportate nell'esperienza successiva alla commercializzazione. Dato che queste reazioni derivano da segnalazioni spontanee, le frequenze non possono essere determinate e sono perciò considerate come non note.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

linfadenopatia (localizzata nella regione del sito di iniezione)

Disturbi del sistema immunitario:

reazione anafilattica / anafilattoide, incluso shock; angioedema

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

eritema multiforme

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

orticaria al sito di iniezione, dermatite al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, vampate di calore

Informazioni aggiuntive per popolazioni speciali:

apnea in neonati molto prematuri ( $\leq 28$  settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni

La sicurezza è stata valutata in 592 bambini (294 bambini di età compresa tra 5 e 10 anni immunizzati in precedenza con almeno una dose di Prevenar e 298 bambini di età compresa tra 10 e 17 anni a cui non era stato somministrato un vaccino pneumococcico).

Gli eventi avversi più comuni nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni sono stati:

Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: diminuzione dell'appetito

Comune: vomito, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: rash, orticaria o rash orticarioide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: irritabilità, qualsiasi eritema al sito di iniezione, indurimento/tumefazione o dolore/dolorabilità, sonnolenza, scarsa qualità del sonno, dolorabilità al sito di iniezione (compresa compromissione dei movimenti)

Comune: febbre

A questa fascia di età potrebbero essere applicabili anche altri eventi avversi riscontrati in precedenza in neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni, ma non sono stati osservati in questo studio, probabilmente a causa della dimensione esigua del campione.

*Ulteriori dati sulle popolazioni speciali*

I bambini e gli adolescenti affetti da anemia a cellule falciformi, infezione da HIV o con trapianto di cellule staminali ematopoietiche mostrano frequenze di reazioni avverse simili, con eccezione di cefalea, vomito, diarrea, piressia, affaticamento, artralgia e mialgia, che sono risultati molto comuni.

Adulti di età  $\geq$  di 18 anni e anziani.

La sicurezza del vaccino è stata valutata in 7 studi clinici che includevano 91.593 adulti di età compresa tra i 18 e 101 anni. Prevenar 13 è stato somministrato a 48.806 adulti; 2.616 (5,4%) di età compresa tra i 50 e i 64 anni, e 45.291 (92,8%) adulti con età uguale o superiore a 65 anni. Uno dei 7 studi includeva un gruppo di adulti (n=899) con età compresa tra i 18 e i 49 anni che aveva ricevuto

Prevenar 13 e non era stato vaccinato in precedenza con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Tra i pazienti trattati con Prevenar 13, 1.916 adulti erano stati precedentemente vaccinati con il vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente almeno 3 anni prima dell'inizio dello studio e 46.890 non erano vaccinati con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Una tendenza a una minore frequenza di reazioni avverse era associata alla maggiore età; adulti di età >65 anni (indipendentemente dallo stato di precedente vaccinazione pneumococcica) hanno riportato meno reazioni avverse rispetto ad adulti più giovani, con reazioni avverse generalmente più comuni negli adulti più giovani, di età compresa tra i 18 e i 29 anni.

Complessivamente le categorie di frequenza erano simili per tutti i gruppi di età, con l'eccezione del vomito che era molto comune ( $\geq 1/10$ ) in adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni e comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) in tutti gli altri gruppi di età e della febbre che era molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 29 anni e comune in tutti gli altri gruppi di età. Dolore grave/dolorabilità al sito di iniezione e grave limitazione nel movimento del braccio erano molto comuni in adulti di età compresa tra i 18 e i 39 anni e comuni in tutti gli altri gruppi di età.

#### *Reazioni avverse osservate negli studi clinici*

Reazioni locali ed eventi sistemici venivano monitorate giornalmente dopo ogni vaccinazione per 14 giorni in 6 studi e per 7 giorni nello studio restante. Le seguenti frequenze si basano sulle reazioni avverse valutate negli studi clinici con Prevenar 13 negli adulti.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto comuni: diminuzione dell'appetito

#### Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: cefalea

#### Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: diarrea, vomito (in adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni)

Comuni: vomito (in adulti di età pari o superiore ai 50 anni)

Non comuni: nausea

#### Disturbi del sistema immunitario:

Non comuni: reazioni di ipersensibilità compreso edema facciale, dispnea, broncospasmo

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comuni: rash

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: brividi, fatica, eritema al sito di iniezione, indurimento/gonfiore al sito di iniezione o dolore/dolorabilità al sito di iniezione, (dolore grave/dolorabilità al sito di iniezione in adulti di età compresa tra i 18 e i 39 anni), limitazione nei movimenti del braccio (grave limitazione nei movimenti del braccio molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 39 anni).

Comuni: febbre (molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 29 anni)

Non comuni: linfadenopatia localizzata nella regione del sito di iniezione

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comuni: artralgia, mialgia

Nel complesso, non sono state riscontrate differenze significative nella frequenza delle reazioni avverse quando Prevenar 13 veniva somministrato negli adulti precedentemente vaccinati con il vaccino polisaccaridico pneumococcico.

#### *Ulteriori dati sulle popolazioni speciali:*

Gli adulti con infezione da HIV hanno frequenze simili di reazioni avverse, con l'eccezione della piressia e del vomito che sono risultati molto comuni e della nausea che è risultata comune.

Gli adulti con trapianto di cellule staminali ematopoietiche hanno frequenze simili di reazioni avverse, con l'eccezione della piressia e del vomito che sono risultati molto comuni.

Una maggiore frequenza in alcune reazioni sistemiche è stata osservata quando Prevenar 13 veniva co-somministrato con il vaccino trivalente inattivato dell'influenza (TIV) rispetto a quando il TIV veniva somministrato da solo (cefalea, brividi, rash, diminuzione dell'appetito, artralgia e mialgia) o il Prevenar 13 veniva somministrato da solo (cefalea, brividi, fatica, diminuzione dell'appetito e artralgia)

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio con Prevenar 13 è improbabile in quanto esso si presenta come flaconcino monodose. Tuttavia, in neonati e bambini sono stati segnalati casi di sovradosaggio con Prevenar 13 a causa delle dosi successive somministrate in tempi più ravvicinati di quanto raccomandato, rispetto alla dose precedente.

In generale, gli eventi avversi riportati con il sovradosaggio sono coerenti con quelli riportati con le somministrazioni di Prevenar 13 secondo il programma pediatrico di vaccinazione raccomandato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini pneumococcici; codice ATC: J07AL02

Prevenar 13 contiene i 7 polisaccaridi capsulari pneumococcici presenti in Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) più 6 polisaccaridi supplementari (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), tutti coniugati alla proteina vettore CRM<sub>197</sub>.

## Peso della malattia

### *Neonati e bambini di età compresa tra le 6 settimane e i 5 anni*

In base alla sorveglianza dei sierotipi in Europa, condotta prima dell'introduzione di Prevenar, è stato stimato che Prevenar 13 copra il 73-100% (a seconda del paese) dei sierotipi che causano la patologia invasiva da pneumococco (invasive pneumococcal disease, IPD) in bambini di età inferiore a 5 anni. In questa fascia di età, i sierotipi 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A sono responsabili del 15,6%-59,7% della malattia invasiva, a seconda del paese, del periodo studiato e dell'utilizzo di Prevenar.

L'otite media acuta (OMA) è una malattia infantile comune con differenti eziologie. I batteri possono essere responsabili del 60-70% degli episodi clinici di OMA. Lo *S. pneumoniae* è in tutto il mondo una delle cause più comuni di OMA batterica.

Si stima che Prevenar 13 copra oltre il 90% dei sierotipi che causano la patologia pneumococcica invasiva antimicrobico-resistente.

### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni*

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni, l'incidenza di malattia pneumococcica è bassa, tuttavia vi è un aumento del rischio di morbilità e mortalità nei soggetti affetti da comorbidità sottostanti.

### *Adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani*

La polmonite è l'evidenza clinica più comune della malattia pneumococcica negli adulti.

L'incidenza riportata di polmonite comunitaria (community-acquired pneumonia, CAP) e di patologia invasiva da pneumococco (invasive pneumococcal disease, IPD) in Europa varia in base al paese, aumenta con l'età a partire dai 50 anni ed è maggiore negli individui di età  $\geq$  65 anni. *S. pneumoniae* è la causa più frequente di CAP e si stima che sia responsabile di circa il 30% di tutti i casi di CAP che richiedono il ricovero ospedaliero degli adulti nei paesi sviluppati.

Polmonite batteriemia (circa l'80% di IPD negli adulti), batteriemia senza focus e meningite sono le manifestazioni più comuni di IPD negli adulti. In base ai dati di sorveglianza in seguito a l'introduzione di Prevenar ma prima dell'introduzione di Prevenar 13 nei programmi di vaccinazione infantile, i sierotipi pneumococcici presenti in Prevenar 13 possono essere responsabili di almeno il 50-76% (in base al Paese) di IPD negli adulti.

Il rischio di CAP e IPD aumenta anche con malattie croniche sottostanti, in particolare asplenia anatomica o funzionale, diabete mellito, asma, malattia cardiovascolare, polmonare, renale o epatica cronica ed è massimo negli individui immunosoppressi, quali quelli affetti da malattie ematologiche maligne o infezione da HIV.

## Studi Clinici di Immunogenicità con Prevenar 13 in neonati, bambini e adolescenti

L'efficacia protettiva di Prevenar 13 contro le IPD non è stata analizzata. Come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la valutazione dell'efficacia potenziale contro le IPD in neonati e bambini piccoli è stata basata su un confronto delle risposte immunitarie ai sette sierotipi comuni a Prevenar 13 e Prevenar, la cui efficacia protettiva è stata dimostrata (per l'efficacia di Prevenar (7-valente) nei neonati e nei bambini vedi sotto). Sono state valutate anche le risposte immunitarie ai 6 sierotipi aggiuntivi.

## Risposta immunitaria a seguito della serie primaria infantile a tre dosi

Gli studi clinici sono stati condotti in diversi paesi europei e negli Stati Uniti con una serie di programmi di vaccinazione, comprendenti due studi randomizzati di non inferiorità (in Germania con



una serie primaria a 2, 3, 4 mesi [006] e negli Stati Uniti con una serie primaria a 2, 4, 6 mesi [004]). In questi due studi sono state confrontate le risposte immunitarie pneumococciche utilizzando una serie di criteri di non inferiorità, tra cui la percentuale di soggetti che un mese dopo la serie primaria presentava IgG sieriche anti-polisaccaridiche sierotipo-specifiche  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  ed il confronto delle concentrazioni medie geometriche delle IgG (ELISA GMC's); inoltre, sono stati confrontati i titoli anticorpali funzionali (OPA) tra i soggetti che ricevevano Prevenar 13 e Prevenar. Per i sei sierotipi aggiuntivi, questi valori sono stati confrontati con la risposta più bassa tra tutti i 7 sierotipi comuni in coloro che avevano ricevuto Prevenar.

I confronti sulla non-inferiorità di risposta immunitaria nello studio 006, basati sulla proporzione di neonati che raggiungono una concentrazione di anti-polisaccaride IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , sono mostrati nella Tabella 1. I risultati dello studio 004 sono stati simili. La non inferiorità di Prevenar 13 (limite inferiore del 95% IC per la differenza in percentuale, tra i soggetti dei due gruppi che rispondono a  $0,35 \mu\text{g/ml}$ , superiore a -10%) è stata dimostrata per tutti i 7 sierotipi comuni, ad eccezione del sierotipo 6B nello studio 006 e dei sierotipi 6B e 9V nello studio 004, i quali hanno mancato di poco il margine. Tutti i 7 sierotipi comuni hanno rispettato i criteri pre-stabiliti di non inferiorità per le IgG ELISA GMC's. Prevenar 13 ha elicitato per i 7 sierotipi comuni livelli di anticorpi paragonabili, benché leggermente più bassi, a quelli di Prevenar. La rilevanza clinica di queste differenze non è nota.

La non inferiorità è stata dimostrata nello studio 006 per i 6 sierotipi aggiuntivi, sulla base del numero di neonati che raggiungono una concentrazione di anticorpi  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  e nel confronto delle IgG ELISA GMCs, ed è stata dimostrata per 5 dei 6 sierotipi, con l'eccezione del sierotipo 3 nello studio 004. Per il sierotipo 3, le percentuali di soggetti riceventi Prevenar 13, con IgG sieriche  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , erano pari al 98,2 % (studio 006) ed al 63,5% (studio 004).

**Tabella 1: Confronto della proporzione dei soggetti che raggiungono una concentrazione di anticorpi antipolisaccaridici pneumococcici IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  dopo la terza dose della serie infantile – Studio 006**

| Sierotipi                                  | Prevenar 13<br>%<br>(N=282-285) | Prevenar 7-valente<br>%<br>(N=277-279) | Differenza<br>(95 % CI) |
|--|---------------------------------|--|-------------------------|
| <b>Sierotipi di Prevenar 7-valente</b>     |                                 |  |                         |
| 4  | 98.2                            | 98,2                                   | 0,0 (-2,5; 2,6)         |
| 6B   | 77.5                            | 87,1                                   | -9,6 (-16,0; -3,3)      |
| 9V   | 98.6                            | 96,4                                   | 2,2 (-0,4; 5,2)         |
| 14   | 98.9                            | 97,5                                   | 1,5 (-0,9; 4,1)         |
| 18C  | 97.2                            | 98,6                                   | -1,4 (-4,2; 1,2)        |
| 19F  | 95.8                            | 96,0                                   | -0,3 (-3,8; 3,3)        |
| 23F  | 88.7                            | 89,5                                   | -0,8 (-6,0; 4,5)        |
| <b>Sierotipi aggiuntivi di Prevenar 13</b> |                                 |  |                         |
| 1  | 96.1                            | 87,1*                                  | 9,1 (4,5; 13,9)         |
| 3  | 98.2                            | 87,1                                   | 11,2 (7,0; 15,8)        |
| 5  | 93.0                            | 87,1                                   | 5,9 (0,8; 11,1)         |
| 6A   | 91.9                            | 87,1                                   | 4,8 (-0,3; 10,1)        |
| 7F   | 98.6                            | 87,1                                   | 11,5 (7,4; 16,1)        |
| 19A  | 99.3                            | 87,1                                   | 12,2 (8,3; 16,8)        |

\* In Prevenar il sierotipo 6B ha mostrato il più basso grado di risposta percentuale nello studio 006 (87,1 %)

Prevenar 13 negli studi 004 e 006 ha elicitato anticorpi funzionali per tutti i 13 sierotipi contenuti nel vaccino. Per i 7 sierotipi comuni non vi erano differenze nelle percentuali tra i soggetti con titoli OPA  $\geq 1:8$ . Per ciascuno dei sette sierotipi comuni, più del 96% e più del 90% di coloro che avevano ricevuto Prevenar 13, un mese dopo la serie primaria, hanno raggiunto un titolo OPA  $\geq 1:8$ , negli studi 006 e 004 rispettivamente.

Per ciascuno dei 6 sierotipi aggiuntivi, Prevenar 13 ha elicitato titoli OPA  $\geq 1:8$ , dal 91,4% al 100% dei vaccinati, un mese dopo la serie primaria, negli studi 004/006. I titoli medi geometrici di anticorpi funzionali OPA per i sierotipi 1,3 e 5 erano più bassi dei titoli per ciascuno degli altri sierotipi addizionali; la rilevanza clinica di questa osservazione ai fini dell'efficacia protettiva non è nota.

#### Risposta immunitaria a seguito della serie primaria a due dosi nei neonati

L'immunogenicità dopo due dosi, nei neonati, è stata dimostrata in quattro studi.

La percentuale di bambini che ha raggiunto una concentrazione di polisaccaride pneumococcico anticapsulare IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , dopo un mese dalla seconda dose, oscillava tra il 79,6% ed il 98,5% in 11 dei 13 sierotipi presenti nel vaccino. Percentuali più basse di bambini hanno raggiunto la soglia di questa concentrazione anticorpale per i sierotipi 6B (tra il 27,9% ed il 57,3%) e 23F (tra il 55,8% ed il 68,1%) in tutti gli studi con somministrazione a 2 e 4 mesi, paragonate al 58,4% per il sierotipo 6B ed al 68,6% per il sierotipo 23F in uno studio con somministrazione a 3 e 5 mesi. Dopo la dose di richiamo tutti i sierotipi del vaccino, inclusi il 6B ed il 23F, hanno avuto una risposta immunitaria compatibile con una stimolazione adeguata con una serie primaria a due dosi. In uno studio in UK le risposte funzionali degli anticorpi sono risultate paragonabili per tutti i sierotipi, inclusi il 6B ed il 23F nei gruppi di Prevenar e Prevenar 13 dopo la serie primaria a due e quattro mesi d'età e dopo la dose di richiamo a 12 mesi di età. Per coloro che hanno ricevuto Prevenar 13 la percentuale di coloro che hanno risposto con titolo OPA  $\geq 1:8$  è stata di almeno l'87% dopo la serie primaria e di almeno il 97% dopo la dose di richiamo. I titoli medi geometrici OPA per i sierotipi 1,3 e 5 erano più bassi di quelli di ognuno degli altri sierotipi addizionali; la rilevanza clinica di tale osservazione è sconosciuta.

#### Risposte dopo la dose di richiamo a seguito delle serie primarie a due dosi ed a tre dosi nei neonati

Per tutti i 13 sierotipi, dopo la dose di richiamo, la concentrazione anticorpale è aumentata rispetto al livello precedente il richiamo stesso. Per 12 sierotipi le concentrazioni anticorpali che dopo la dose di richiamo sono state più alte rispetto a quelle raggiunte dopo la serie primaria infantile. Queste osservazioni sono coerenti con una stimolazione adeguata (induzione di una memoria immunologica). La risposta immunitaria dopo la dose di richiamo per il sierotipo 3, non è aumentata oltre i livelli osservati dopo la serie di vaccinazione infantile; la rilevanza clinica di questa osservazione riguardo l'induzione della memoria immunitaria per il sierotipo 3 non è nota.

Le risposte anticorpali in seguito alla dose di richiamo dopo la serie primaria infantile, sia di due che di tre dosi, sono state paragonabili a quelle raggiunte per tutti i 13 sierotipi del vaccino.

Per i bambini di età compresa tra i 7 mesi ed i 5 anni un'appropriata schedula vaccinale di recupero (come descritto nel paragrafo 4.2) porta a livelli di risposta IgG anti-capsulare polisaccaridico per ognuno dei 13 sierotipi, almeno paragonabili a quelli della serie primaria a tre dosi nei bambini.

La persistenza degli anticorpi e la memoria immunologica sono state valutate in uno studio condotto su bambini sani che avevano ricevuto una singola dose di Prevenar 13 almeno due anni dopo che erano stati in precedenza immunizzati con 4 dosi di Prevenar, o con una serie infantile a tre dosi di Prevenar seguita da Prevenar 13 a 12 mesi di età, o con 4 dosi di Prevenar 13.

La dose singola di Prevenar 13 ha indotto una robusta risposta anticorpale sia per i 7 sierotipi comuni che per i 6 sierotipi addizionali, nei bambini di approssimativamente di 3,4 anni di età, indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazioni con Prevenar o Prevenar 13.

Dall'introduzione di Prevenar 7-valente, nel 2000, i dati sulla sorveglianza della patologia pneumococcica non hanno mostrato che l'immunità elicitata da Prevenar nei bambini sia diminuita nel tempo.

## Neonati pretermine

La sicurezza e l'immunogenicità di Prevenar 13 somministrato a 2, 3, 4 e 12 mesi sono state valutate in circa 100 neonati prematuri (età gestazionale media 31 settimane; intervallo da 26 a 36 settimane) e confrontate con circa 100 neonati nati a termine (età gestazionale media 39 settimane; intervallo da 37 a 42 settimane).

Le risposte immunitarie nei neonati prematuri e nei neonati a termine sono state confrontate usando la proporzione di soggetti che ha raggiunto una concentrazione di anticorpi IgG leganti il polisaccaride pneumococcico  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mese dopo la serie infantile, l'approccio usato per i confronti sull'immunogenicità fra Prevenar 13 e Prevenar in base alle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Oltre l'85% ha raggiunto una concentrazione di anticorpi IgG leganti il polisaccaride pneumococcico  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mese dopo la serie infantile, eccetto per i sierotipi 5 (71,7%), 6A (82,7%) e 6B (72,7%) nel gruppo pretermine. Per questi 3 sierotipi, la proporzione di soggetti che rispondono tra i neonati pretermine era significativamente inferiore rispetto ai neonati a termine. Circa un mese dopo la dose somministrata dopo l'anno di età, la proporzione di soggetti in ciascun gruppo che raggiungeva la stessa soglia di concentrazione anticorpale era  $> 97\%$ , eccetto per il sierotipo 3 (71% nei neonati pretermine e 79% nei neonati a termine). Non è noto se la memoria immunologica di tutti i sierotipi sia indotta nei neonati pretermine. In generale, le GMC di IgG sierotipo-specifiche erano inferiori per i neonati pretermine rispetto ai neonati a termine.

Dopo la serie neonatale, le GMT di OPA erano simili nei neonati pretermine, rispetto a quelli a termine per il sierotipo 5, che era più basso nei neonati pretermine. Le GMT di OPA dopo la dose nei bambini più piccoli rispetto a quelle dopo la serie infantile erano simili o più basse per 4 sierotipi (4, 14, 18C e 19F) ed erano più elevate, in maniera statisticamente significativa, per 6 sierotipi su 13 (1, 3, 5, 7F, 9V e 19A) nei neonati pretermine rispetto a 10 sierotipi su 13 (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A e 23F) nei neonati a termine.

## Bambini piccoli (12 -59 mesi) completamente immunizzati con Prevenar (7-valente)

A seguito della somministrazione di una dose singola di Prevenar 13 in bambini (12 -59 mesi) che sono considerati completamente immunizzati con Prevenar (7-valente) (serie primaria a 2 o 3 dosi più dose di richiamo), la proporzione che raggiungeva i livelli sierici di IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  e titoli OPA  $\geq 1:8$  era almeno il 90%. Comunque, 3 (i sierotipi 1, 5 e 6A) dei 6 sierotipi addizionali mostravano una minor

GMC di IgG e GMT di OPA se confrontato con bambini che avevano ricevuto almeno una vaccinazione precedente con Prevenar 13. La rilevanza clinica delle minori GMC e GMT è sconosciuta.

## Bambini non vaccinati (12-23 mesi)

Studi su bambini non vaccinati (12 -23 mesi) con Prevenar (7-valente) hanno dimostrato che erano richieste 2 dosi per raggiungere le concentrazioni sieriche di IgG per i sierotipi 6B e 23F, simili a quelle indotte da una serie infantile a tre dosi.

## Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni

In uno studio in aperto condotto su 592 bambini e adolescenti sani, compresi alcuni con asma (17,4%) che potrebbero essere predisposti all'infezione pneumococcica, Prevenar 13 ha indotto risposte immunitarie a tutti i 13 sierotipi. Una singola dose di Prevenar 13 è stata somministrata a bambini di età compresa tra 5 e 10 anni, vaccinati in precedenza con almeno 1 dose di Prevenar, e a bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni a cui non era mai stato somministrato un vaccino pneumococcico.

Sia nei bambini di età compresa tra 5 e 10 anni che nei bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni, la risposta immunitaria a Prevenar 13 non era inferiore a Prevenar per i 7 sierotipi comuni e a Prevenar 13 per i 6 sierotipi aggiuntivi rispetto alla risposta immunitaria misurata in termini di IgG sierica dopo la quarta dose in neonati vaccinati a 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età.

Nei bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni, gli OPA GMT 1 mese dopo la vaccinazione non erano inferiori agli OPA GMT nella fascia di età tra 5 e 10 anni per 12 dei 13 sierotipi (eccetto il sierotipo 3).

#### Risposta immunitaria a seguito della somministrazione sottocutanea

La somministrazione sottocutanea di Prevenar 13 è stata valutata in uno studio non comparativo in 185 neonati e bambini giapponesi sani che hanno ricevuto quattro dosi a 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età. Lo studio ha dimostrato che sicurezza e immunogenicità erano generalmente paragonabili alle osservazioni fatte negli studi di somministrazione intramuscolare.

#### Efficacia di Prevenar 13

##### *Malattia pneumococcica invasiva*

I dati pubblicati dal Public Health England hanno mostrato che, quattro anni dopo l'introduzione di Prevenar come serie primaria a due dosi nei neonati più dose di richiamo nel secondo anno di vita con una copertura vaccinale del 94%, in Inghilterra e in Galles c'è stata una riduzione del 98% (IC al 95%: 95-99) della malattia causata dai 7 sierotipi del vaccino. Successivamente, quattro anni dopo il passaggio a Prevenar 13, l'ulteriore riduzione dell'incidenza di IPD dovuta ai 7 sierotipi presenti in Prevenar 13 è risultata compresa tra il 76% nei bambini al di sotto dei 2 anni di età e il 91% nei bambini tra 5 e 14 anni. La Tabella 2 mostra le riduzioni specifiche per sierotipo per ognuno dei 5 sierotipi aggiuntivi di Prevenar 13 (non è stato osservato alcun caso di IPD per il sierotipo 5), suddivisi per gruppo di età: i valori sono compresi tra il 68% (sierotipo 3) e il 100% (sierotipo 6A) nei bambini di età inferiore a 5 anni. Riduzioni significative dell'incidenza sono state osservate anche nei gruppi di età più avanzata che non erano stati vaccinati con Prevenar 13 (effetto indiretto).

| <b>Tabella 2: numero di casi specifico per sierotipo e riduzioni dell'incidenza di IPD nel 2013/14 rispetto al 2008/09-2009/10 (2008/10) in base all'età in Inghilterra e in Galles</b> |                          |                      |   |                               |                      |   |                        |                      |   |
|---|--------------------------|----------------------|---|-------------------------------|----------------------|---|------------------------|----------------------|---|
|   | <b>&lt;5 anni di età</b> |                      |   | <b>Tra 5 e 64 anni di età</b> |                      |   | <b>≥65 anni di età</b> |                      |   |
|   | 2008-10 <sup>s</sup>     | 2013/14 <sup>s</sup> | Riduzione dell'incidenza % (IC al 95%*) | 2008-10 <sup>s</sup>          | 2013/14 <sup>s</sup> | Riduzione dell'incidenza % (IC al 95%*) | 2008-10 <sup>s</sup>   | 2013/14 <sup>s</sup> | Riduzione dell'incidenza % (IC al 95%*) |
| <b>Sierotipi aggiuntivi coperti da Prevenar 13</b>  |                          |                      |   |                               |                      |   |                        |                      |   |
| <b>1</b>  | 59 (54)                  | 5 (5)                | 91% (98%-68%)**                         | 458 (382)                     | 77 (71)              | 83% (88%-74%)**                         | 102 (89)               | 13 (13)              | 87% (94%-72%)**                         |
| <b>3</b>  | 26 (24)                  | 8 (8)                | 68% (89%-6%)                            | 178 (148)                     | 73 (68)              | 59% (72%-38%)**                         | 256 (224)              | 143 (146)            | 44% (57%-27%)**                         |
| <b>6A</b>   | 10 (9)                   | 0 (0)                | 100% (100%-62%)**                       | 53 (44)                       | 5 (5)                | 90% (97%-56%)**                         | 94 (82)                | 5 (5)                | 95% (99%-81%)**                         |
| <b>7F</b>   | 90 (82)                  | 8 (8)                | 91% (97%-74%)**                         | 430 (361)                     | 160 (148)            | 63% (71%-50%)**                         | 173 (152)              | 75 (77)              | 56% (70%-37%)**                         |
| <b>19A</b>  | 85 (77)                  | 7 (7)                | 91% (97%-75%)**                         | 225 (191)                     | 104 (97)             | 54% (65%-32%)**                         | 279 (246)              | 97 (99)              | 65% (75%-53%)**                         |

§ Corretta per proporzione dei campioni sierotipizzati, età mancante, denominatore rispetto al 2009/10 e per la tendenza nella malattia pneumococcica invasiva totale fino al 2009/10 (dopo tale data non è stata applicata nessuna correzione della tendenza).

\* IC al 95% inflazionato da un intervallo di Poisson basato sulla sovradisersione di 2,1 osservata dalla modellizzazione di tutti i dati relativi alla IPD prima di Prevenar nel 2005-06.

\*\*  $p < 0,005$  per coprire 6A dove  $p = 0,002$

### *Otite media (OM)*

In uno studio pubblicato, condotto in Israele, che prevedeva la somministrazione di una serie primaria a 2 dosi più dose di richiamo nel secondo anno di vita, l'impatto di Prevenar 13 sull'OM è stato documentato tramite un sistema di sorveglianza attiva basato sulla popolazione in Israele, con coltura del fluido dell'orecchio medio tramite timpanocentesi, in bambini al di sotto dei 2 anni di età con OM.

In seguito all'introduzione di Prevenar, e successivamente di Prevenar 13, si è verificato un declino dell'incidenza da 2,1 a 0,1 casi per 1000 bambini (95%) per i sierotipi di Prevenar e per il sierotipo 6A, e un declino dell'incidenza da 0,9 a 0,1 casi per 1000 bambini (89%) per i sierotipi aggiuntivi di Prevenar 13: 1, 3, 5, 7F e 19A.

Si è verificato un declino dell'incidenza annuale complessiva dell'OM da 9,6 a 2,1 casi per 1000 bambini (78%) tra luglio 2004 (prima dell'introduzione di Prevenar) e giugno 2013 (dopo l'introduzione di Prevenar 13).

### *Polmonite*

In uno studio multicentrico osservazionale condotto in Francia, che ha messo a confronto i periodi prima e dopo il passaggio da Prevenar a Prevenar 13, si è verificata una riduzione del 16% (da 2060 a 1725 casi) di tutti i casi di polmonite acquisita in comunità (community acquired pneumonia, CAP) nei reparti di medicina d'urgenza in bambini di età compresa tra 1 mese e 15 anni.

Le riduzioni sono state del 53% (da 2060 a 1725 casi) ( $p < 0,001$ ) per i casi di CAP con versamento pleurico e del 63% (da 64 a 24 casi) ( $p < 0,001$ ) per i casi di CAP da pneumococco confermati microbiologicamente. Nel secondo anno dopo l'introduzione di Prevenar 13 il numero totale dei casi di CAP dovuti ai 6 sierotipi del vaccino aggiuntivi in Prevenar 13 si è ridotto da 27 a 7 isolati (74%).

La diminuzione dei casi di polmonite è stata maggiore nei gruppi di vaccinati di giovane età con una diminuzione del 31,8% (da 757 a 516 casi) e del 16,6% (da 833 a 695 casi) in tutti nei gruppi di età  $< 2$  anni e tra i 2 e i 5 anni, rispettivamente. L'incidenza nei gruppi di bambini età maggiore, predominantemente non-vaccinati ( $> 5$  anni) non è cambiata durante la durata dello studio.

In un sistema di sorveglianza in corso (dal 2004 al 2013) che ha lo scopo di documentare l'impatto di Prevenar e successivamente di Prevenar 13 sulla CAP nei bambini di età inferiore a 5 anni nel sud di Israele utilizzando una serie primaria a 2 dosi con una dose di richiamo nel secondo anno di vita, è stata osservata una riduzione del 68% (IC del 95%: 73-61) nelle visite di pazienti ambulatoriali e del 32% (IC del 95%: 39-22) nelle ospedalizzazioni per CAP alveolare successivamente all'introduzione di Prevenar 13 rispetto al periodo precedente all'introduzione di Prevenar.

### Effetto sullo stato di portatore nasofaringeo

In uno studio di sorveglianza in Francia condotto su bambini affetti da otite media acuta, sono stati valutati i cambiamenti dello stato di portatore nasofaringeo dei sierotipi pneumococcici dopo l'introduzione di Prevenar (7-valente) e successivamente di Prevenar 13. Prevenar 13 ha significativamente ridotto lo stato di portatore dei 6 sierotipi addizionali combinati (e del sierotipo 6C) e dei sierotipi individuali 6C, 7F, 19A se confrontato con Prevenar. Una riduzione è stata notata anche per il sierotipo 3 (2,5% vs 1,1%;  $p = 0,1$ ). Non è stato osservato stato di portatore dei sierotipi 1 e 5.

L'effetto della vaccinazione pneumococcica coniugata sullo stato di portatore nasofaringeo è stato studiato in uno studio a doppio cieco randomizzato in cui i neonati hanno ricevuto Prevenar 13 o Prevenar (7-valente) a 2, 4, 6 e 12 mesi di età in Israele. Prevenar 13 riduceva significativamente lo stato di portatore dei 6 sierotipi addizionali combinati (e del sierotipo 6C) e dei sierotipi individuali 6C, 7F, 19A se confrontato con Prevenar. Non si osservava riduzione per il sierotipo 3 e per il sierotipo 5 la colonizzazione era troppo infrequente per poterne valutare un impatto. Per il 6 e i rimanenti 7 sierotipi comuni, sono state osservate percentuali di acquisizione NP simili in entrambi i gruppi; per il sierotipo 19F è stata osservata una significativa riduzione.

In questo studio sono state documentate riduzioni dei sierotipi 19A, 19F e 6A di *S. pneumoniae* non sensibili ad una serie di antibiotici. Le riduzioni sono comprese tra il 34% ed il 62% in base al sierotipo ed al tipo di antibiotico.

#### Efficacia protettiva di Prevenar (vaccino 7-valente) in neonati e bambini

L'efficacia di Prevenar 7-valente è stata valutata in due studi maggiori – lo studio Northern California Kaiser Permanente (NCKP) e lo studio Finnish Otitis Media (FinOM). Entrambi gli studi erano randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, nei quali i bambini erano randomizzati per ricevere Prevenar o il vaccino di controllo (NCKP, vaccino meningococcico sierogruppo C CRM-coniugato [MnCC]; FinOM, vaccino epatite B) in una serie di quattro dosi a 2, 4, 6 e 12-15 mesi d'età. I risultati di efficacia ottenuti da tali studi (per la malattia pneumococcica invasiva, la polmonite e l'otite media acuta) sono elencati qui di seguito (tabella 3).

| <b>Tabella 3: Riassunto dell'efficacia di Prevenar 7-valente<sup>1</sup></b> |          |                       |               |
|--|----------|-----------------------|---------------|
| <b>Test</b>  | <b>N</b> | <b>VE<sup>2</sup></b> | <b>95% CI</b> |
| NCKP: IPD da sierotipo del vaccino <sup>3</sup>                              | 30,258   | 97%                   | 85, 100       |
| NCKP: Polmonite clinica con radiografia toracica anormale                    | 23,746   | 35%                   | 4,56          |
| NCKP: Otite Media Acuta (OMA) <sup>4</sup>                                   | 23,746   |                       |               |
| Episodi Totali   |          | 7%                    | 4,10          |
| OMA Recidività (3 episodi in 6 mesi, o 4 episodi in 1 anno)                  |          | 9%                    | 3,15          |
| OMA Recidività (5 episodi in 6 mesi, o 6 episodi in 1 anno)                  |          | 23%                   | 7,36          |
| Posizionamento di tubo timpanostomico  |          | 20. %                 | 2,35          |
| FinOM: AOM   | 1,662    |                       |               |
| Episodi totali   |          | 6%                    | -4, 16        |
| Tutte le OMA pneumococciche  |          | 34%                   | 21, 45        |
| OMA da sierotipo del vaccino   |          | 57%                   | 44, 67        |
| <sup>1</sup> Per protocollo  |          |                       |               |
| <sup>2</sup> Efficacia del vaccino   |          |                       |               |
| <sup>3</sup> Ottobre 1995-20 Aprile 1999                                     |          |                       |               |
| <sup>4</sup> Ottobre 1995-30 Aprile 1998                                     |          |                       |               |

#### L'efficacia protettiva di Prevenar (vaccino 7-valente)

L'efficacia (effetto diretto e indiretto) di Prevenar 7-valente contro le malattie da pneumococco è stata valutata durante i programmi di immunizzazione nella serie primaria infantile sia a tre-dosi che a due-dosi, ciascuna con dose di richiamo (Tabella 4). In seguito all'uso diffuso di Prevenar, l'incidenza di IPD è stata coerentemente e sostanzialmente ridotta.

Usando il metodo di screening, l'efficacia specifica per sierotipo valutata per 2 dosi somministrate al di sotto dell'anno di età nel Regno Unito era pari al 66% (-29, 91 %) e al 100% (25, 100%) per i sierotipi 6B e 23F, rispettivamente.

| <b>Tabella 4: Riassunto di efficacia di Prevenar 7-valente per la patologia invasiva pneumococcica</b>  |   |   |                            |
|---|---|---|----------------------------|
| <b>Paese (anno di introduzione)</b>   | <b>Proramma d'immunizzazione raccomandato</b> | <b>Riduzione della patologia, %</b>   | <b>95% CI</b>              |
| Regno Unito (Inghilterra & Galles) <sup>1</sup> (2006)  | 2, 4, + 13 mesi                               | <u>Sierotipi del vaccino:</u><br>Due dosi al di sotto di un anno di età: 85%  | 49, 95%                    |
| USA (2000)  | 2, 4, 6, +12 - 15 mesi                        |   |                            |
| Bambini < 5 <sup>2</sup>  |   | Sierotipi del vaccino: 98%<br>Tutti i sierotipi: 77%  | 97, 99%<br>73, 79%         |
| Adulti ≥ 65 <sup>3</sup>  |   | Sierotipi del vaccino: 76%<br>Tutti i sierotipi: 38%  | NA<br>NA                   |
| Canada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)   | 2, 4, + 12 mesi                               | Tutti i sierotipi: 73%<br><u>Sierotipi del vaccino:</u><br>Serie infantile a due dosi: 99%<br>Schedule completa: 100% | NA<br>92, 100%<br>82, 100% |
| <sup>1</sup> Bambini < 2 anni di età. Efficacia del vaccino calcolata da giugno 2008 (metodo Broome).<br><sup>2</sup> Dati del 2005.<br><sup>3</sup> Dati del 2004.<br><sup>4</sup> Bambini < 5 anni di età. Da gennaio 2005 a dicembre 2007. Non è ancora disponibile l'efficacia totale per il programma di immunizzazione di routine 2+1 |   |   |                            |

#### *Otite media acuta*

L'efficacia di Prevenar nella serie di immunizzazione 3+1 è stata anche osservata contro otite media acuta e polmonite a partire dalla sua introduzione nel programma di immunizzazione nazionale. In una valutazione retrospettiva di un database di un'importante assicurazione statunitense, risulta che, per i bambini di età inferiore ai 2 anni le visite per OMA sono state ridotte del 42,7% (95 % CI, 42,4-43,1 %) e le prescrizioni per OMA ridotte del 41,9%, rispetto al valore basale precedente all'introduzione di Prevenar (2004 vs 1997-99). In un'analisi simile, l'ospedalizzazione e le visite ambulatoriali per le polmoniti di qualunque origine furono ridotte del 52,4% e del 41,1%, rispettivamente. Per gli eventi specificatamente identificati come polmoniti pneumococciche, la riduzione osservata nell'ospedalizzazione e nella frequenza delle visite ambulatoriali furono del 57,6% e del 46,9% rispettivamente, nei bambini di età inferiore ai 2 anni, rispetto al valore basale precedente all'introduzione di Prevenar (2004 vs 1997-99). Mentre il rapporto diretto causa-effetto non può essere estrapolato dalle analisi osservazionali di questo tipo, questi risultati suggeriscono che Prevenar svolge un ruolo importante nel ridurre la patologia mucosale (OMA e polmonite) nella popolazione definita.

#### Studio di efficacia in adulti di 65 anni di età e oltre

L'efficacia verso le CAP pneumococciche e le IPD da sierotipo del vaccino (vaccine-type, VT) è stata valutata in uno studio su vasta scala, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPIA) nei Paesi Bassi. 84.496 soggetti, di 65 anni di età ed oltre hanno ricevuto una singola vaccinazione di Prevenar 13 o di placebo in una randomizzazione 1:1.

Nello studio CAPIA sono stati arruolati volontari di ≥ 65 anni di età, le cui caratteristiche demografiche e sanitarie potrebbero differire da quelle degli individui che richiedono la vaccinazione.

Al primo episodio di ricovero, le radiografie del torace confermavano la presenza di polmonite in circa il 2% di questa popolazione (n=1.814 soggetti) tra cui 329 casi venivano confermati come CAP pneumococcica e 182 casi erano CAP pneumococcica VT nelle popolazioni per protocollo e intent to treat modificata (mITT). Per l'endpoint primario (popolazione per protocollo), c'erano 139 (49

Prevenar 13: 90 placebo) primi episodi di VT-CAP, con un'efficacia del 45,56% (95,2% IC, 21,82-62,49; p=0,0006).

L'efficacia è stata dimostrata anche per i due endpoint secondari nella popolazione per protocollo. Per l'endpoint secondario della CAP pneumococcica non batteriemica/non invasiva (NB/NI), c'erano 93 (33 Prevenar 13: 60 placebo) primi episodi di CAP pneumococcica NB/NI VT, con un'efficacia del 45,0% (95,2% IC, 14,21-65,31; p=0,0067). Per l'endpoint secondario dell'IDP c'erano 35 (7 Prevenar 13: 28 placebo) primi episodi di VT-IPD, con un'efficacia del 75,00% (95,2% IC, 41,06-90,87; p=0,0005).

La durata dell'efficacia protettiva nei riguardi di un primo episodio di CAP pneumococcica VT, di CAP pneumococcica NB/NI VT e di VT-IPD si è prolungata per i 4 anni dello studio.

Il disegno dello studio non mirava a dimostrare l'efficacia nei sottogruppi e il numero di soggetti di  $\geq 85$  anni di età non era sufficiente a dimostrare l'efficacia in questa fascia di età.

### Studi di immunogenicità in adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani

Negli adulti, non è stata definita una soglia di concentrazione di anticorpi leganti IgG per il polisaccaride pneumococcico anticorpo-specifico, che sia associato a protezione. In tutti gli studi clinici pivotal, il titolo dell'opsonofagocitosi sierotipo specifico è stato utilizzato come surrogato per determinare la potenziale efficacia contro la malattia pneumococcica invasiva e la polmonite. È stata calcolata la media geometrica dei titoli di OPA (GMTs) misurata 1 mese dopo ogni vaccinazione. I titoli OPA sono espressi come il reciproco della più alta diluizione sierica che riduce la sopravvivenza dei pneumococchi di almeno il 50%.

Studi pivotal per il Prevenar 13 sono stati disegnati per dimostrare che le risposte funzionali anticorpali OPA per i 13 sierotipi non sono inferiori, e per alcuni sierotipi superiori, rispetto ai 12 sierotipi in comune con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente autorizzato [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] un mese dopo la somministrazione del vaccino. La risposta al sierotipo 6A, che è unica per Prevenar 13, è stata valutata mediante la dimostrazione di un aumento di 4 volte del titolo dell'OPA specifico al di sopra dei livelli di pre-immunizzazione.

Sono stati condotti cinque studi clinici in Europa e in USA per valutare l'immunogenicità di Prevenar 13 in gruppi di età diversa compresa tra i 18 e i 95 anni. Studi clinici con Prevenar 13 attualmente forniscono dati di immunogenicità negli adulti di 18 anni di età e oltre, inclusi adulti di 65 anni di età precedentemente vaccinati con una o più dosi del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, 5 anni prima dell'arruolamento. Ciascuno studio include adulti sani e adulti immunocompetenti con stabili condizioni sottostanti note per predisporre gli individui a infezioni pneumococciche (es.: patologia cardiovascolare cronica, patologia polmonare cronica incluso l'asma, disordini renali, diabete mellito, patologia epatica cronica incluse le patologie epatiche da alcool), e adulti con fattori di rischio quali fumo e abuso di alcool.

L'immunogenicità e la sicurezza di Prevenar 13 è stata dimostrata negli adulti di 18 anni di età e oltre compresi quelli precedentemente vaccinati con un vaccino pneumococcico polisaccaridico.

#### *Adulti non vaccinati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente*

In uno studio comparativo testa a testa, condotto su adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni, i pazienti hanno ricevuto una singola dose di Prevenar 13 o del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Nello stesso studio un altro gruppo di adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni e un altro gruppo di adulti di età compresa tra 18 e 49 anni hanno ricevuto una singola dose di Prevenar 13.

In Tabella 5 sono confrontate le OPA GMTs, 1 mese dopo la somministrazione, nel gruppo di età compresa tra i 60 e 64 anni ai quali è stata somministrata una singola dose di Prevenar 13 o del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, e nel gruppo di età compresa tra i 50 e 59 anni ai quali è stata somministrata una singola dose di Prevenar 13.



**Tabella 5: OPA GMTs in adulti di 60-64 anni ai quali è stata somministrato Prevenar 13 o il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) e in adulti di 50-59 anni ai quali è stato somministrato Prevenar 13 a,b,c**

| Sierotipi       | Prevenar 13             | Prevenar 13             | PPSV23                  | Prevenar 13            |              | Prevenar 13 su        |               |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|-----------------------|---------------|
|                 | 50-59 anni<br>N=350-384 | 60-64 anni<br>N=359-404 | 60-64 anni<br>N=367-402 | 50-59 su<br>60-64 anni | (95% CI)     | PPSV23,<br>60-64 anni | (95% CI)      |
| 1               | 200                     | 146                     | 104                     | 1,4                    | (1,08; 1,73) | 1,4                   | (1,10; 1,78)  |
| 3               | 91                      | 93                      | 85                      | 1,0                    | (0,81; 1,19) | 1,1                   | (0,90; 1,32)  |
| 4               | 2833                    | 2062                    | 1295                    | 1,4                    | (1,07; 1,77) | 1,6                   | (1,19; 2,13)  |
| 5               | 269                     | 199                     | 162                     | 1,4                    | (1,01; 1,80) | 1,2                   | (0,93; 1,62)  |
| 6A <sup>†</sup> | 4328                    | 2593                    | 213                     | 1,7                    | (1,30; 2,15) | 12,1                  | (8,63; 17,08) |
| 6B              | 3212                    | 1984                    | 788                     | 1,6                    | (1,24; 2,12) | 2,5                   | (1,82; 3,48)  |
| 7F              | 1520                    | 1120                    | 405                     | 1,4                    | (1,03; 1,79) | 2,8                   | (1,98; 3,87)  |
| 9V              | 1726                    | 1164                    | 407                     | 1,5                    | (1,11; 1,98) | 2,9                   | (2,00; 4,08)  |
| 14              | 957                     | 612                     | 692                     | 1,6                    | (1,16; 2,12) | 0,9                   | (0,64; 1,21)  |
| 18C             | 1939                    | 1726                    | 925                     | 1,1                    | (0,86; 1,47) | 1,9                   | (1,39; 2,51)  |
| 19A             | 956                     | 682                     | 352                     | 1,4                    | (1,16; 1,69) | 1,9                   | (1,56; 2,41)  |
| 19F             | 599                     | 517                     | 539                     | 1,2                    | (0,87; 1,54) | 1,0                   | (0,72; 1,28)  |
| 23F             | 494                     | 375                     | 72                      | 1,3                    | (0,94; 1,84) | 5,2                   | (3,67; 7,33)  |

<sup>a</sup> La non-inferiorità è stata definita come il limite più basso dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 0.5.

<sup>b</sup> Risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 1.

<sup>c</sup> Per il sierotipo 6A<sup>†</sup>, unico per Prevenar 13, una risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 2.

Negli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni gli OPA GMTs di Prevenar 13 erano non-inferiori agli OPA GMTs ricavati dal vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente per i dodici sierotipi comuni a entrambi i vaccini. Per 9 sierotipi, i titoli degli OPA sono stati dimostrati essere maggiori con significatività statistica nei pazienti trattati con Prevenar 13.

Negli adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni gli OPA GMTs per tutti i 13 sierotipi di Prevenar 13 erano non-inferiori alle risposte negli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

Per 9 sierotipi, la risposta immunitaria era correlata all'età, con il gruppo di adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni che ha mostrato risposte maggiori con significatività statistica rispetto agli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

In tutti gli adulti di età superiore o uguale a 50 anni che hanno ricevuto una dose singola di Prevenar 13, i titoli di OPA per il sierotipo 6A erano significativamente maggiori che gli adulti di età superiore o uguale a 60 anni che hanno ricevuto una dose singola di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Un anno dopo la vaccinazione con Prevenar 13 titoli di OPA sono diminuiti rispetto ad un mese dopo la vaccinazione, comunque, i titoli di OPA per tutti i sierotipi sono rimasti superiori ai livelli basali:

|  | Livelli OPA GMT basali | Livelli OPA GMT un anno dopo<br>Prevenar 13 |
|--|------------------------|---|
| Adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni non vaccinati precedentemente con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente | 5 - 45                 | 20 - 1234                                   |
| Adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni non vaccinati precedentemente con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente | 5 - 37                 | 19 - 733                                    |

La Tabella 6 mostra OPA GMT 1 mese dopo una singola dose di Prevenar 13 in pazienti di età compresa tra i 18 e i 49 anni rispetto a pazienti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

| <b>Tabella 6 OPA GMT in adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni e tra i 60 e i 64 anni ai quali è stato somministrato Prevenar 13<sup>a,b</sup></b> |                                 |                                 |   |                        |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---|------------------------|
|   | <b>18-49 anni<br/>N=836-866</b> | <b>60-64 anni<br/>N=359-404</b> | <b>18-49 anni<br/>rispetto a<br/>60-64 anni</b> |                        |
| <b>Sierotipo</b>  | GMT <sup>b</sup>                | GMT <sup>b</sup>                | GMR   | (95% CI <sup>c</sup> ) |
| 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)           |

<sup>a</sup> La non-inferiorità è stata definita come il limite più basso dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 0,5.

<sup>b</sup> Risposta maggiore staticamente significativa definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 1.

Gli intervalli di confidenza (CI) per il rapporto sono retro-trasformazioni di un intervallo di confidenza basato sulla distribuzione t di Student per la differenza media dei logaritmi delle misure.

Negli adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni OPA GMT per tutti i 13 sierotipi di Prevenar 13 erano non-inferiori alle risposte a Prevenar 13 osservate in adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

Un anno dopo la vaccinazione con Prevenar 13 i titoli di OPA erano diminuiti rispetto a un mese dopo la vaccinazione, tuttavia rimanevano più alti per tutti i sierotipi rispetto ai livelli basali.

|  | Livelli di OPA GMT al basale | Livelli di OPA GMT a 1 anno dalla vaccinazione con Prevenar 13 |
|--|------------------------------|--|
| Adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni non precedentemente vaccinati con vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente | 5 - 186                      | 23 - 2948  |

*Adulti vaccinati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente*

Le risposte immunitarie con Prevenar 13 e con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente sono state confrontate in uno studio testa a testa in adulti di età superiore o uguale a 70 anni, che hanno ricevuto una singola dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico almeno 5 anni prima lo studio di vaccinazione.

In Tabella 7 sono confrontate le OPA GMTs, 1 mese dopo la somministrazione, negli adulti di età superiore o uguale a 70 anni, vaccinati con una singola dose di Prevenar 13 o di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

| <b>Tabella 7 - OPA GMTs in adulti di età uguale o superiore a 70 anni vaccinati con una singola dose di Prevenar 13 o del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23)<sup>a,b,c</sup></b> |                                  |                             |   |                 |
|---|----------------------------------|-----------------------------|---|-----------------|
|   | <b>Prevenar 13<br/>N=400-426</b> | <b>PPSV23<br/>N=395-445</b> | <b>Prevenar OPA GMT relativo a<br/>PPSV23</b> |                 |
| <b>Sierotipi</b>  | <b>OPA GMT</b>                   | <b>OPA GMT</b>              | <b>GMR</b>                                    | <b>(95% CI)</b> |
| 1   | 81                               | 55                          | 1,5   | (1,17; 1,88)    |
| 3   | 55                               | 49                          | 1,1   | (0,91; 1,35)    |
| 4   | 545                              | 203                         | 2,7   | (1,93; 3,74)    |
| 5   | 72                               | 36                          | 2,0   | (1,55; 2,63)    |
| 6A <sup>†</sup>   | 903                              | 94                          | 9,6   | (7,00; 13,26)   |
| 6B  | 1261                             | 417                         | 3,0   | (2,21; 4,13)    |
| 7F  | 245                              | 160                         | 1,5   | (1,07; 2,18)    |
| 9V  | 181                              | 90                          | 2,0   | (1,36; 2,97)    |
| 14  | 280                              | 285                         | 1,0   | (0,73; 1,33)    |
| 18C   | 907                              | 481                         | 1,9   | (1,42; 2,50)    |
| 19A   | 354                              | 200                         | 1,8   | (1,43; 2,20)    |
| 19F   | 333                              | 214                         | 1,6   | (1,17; 2,06)    |
| 23F   | 158                              | 43                          | 3,7   | (2,69; 5,09)    |

<sup>a</sup> La non-inferiorità è stata definita come il limite più basso dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 0,5.

<sup>b</sup> Risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 1.

<sup>c</sup> Per il sierotipo 6A<sup>†</sup>, unico per Prevenar 13, una risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 2.

Negli adulti vaccinati con il vaccino pneumococcico polisaccaridico almeno 5 anni prima lo studio clinico, OPA GMTs di Prevenar 13 erano non-inferiori alle risposte al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente per i dodici sierotipi in comune. Inoltre, in questo studio gli OPA di 10 su 12 sierotipi comuni si sono stati dimostrati maggiori con significatività statistica.

La risposta immunitaria al sierotipo 6A era maggiore con significatività statistica in seguito alla vaccinazione con Prevenar 13 rispetto a quella con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Un anno dopo la vaccinazione con Prevenar 13 negli adulti di età uguale o superiore a 70 anni vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, almeno 5 anni prima di iniziare lo studio, i titoli OPA erano più bassi rispetto ad un mese dopo la vaccinazione, comunque, i titoli di OPA per tutti i sierotipi sono rimasti superiori ai livelli basali:

|   | Livelli OPA GMT basali | Livelli OPA GMT un anno dopo<br>Prevenar 13 |
|---|------------------------|---|
| Adulti di età uguale o superiore a 70 anni vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente almeno 5 anni prima | 9 - 122                | 18 - 381                                    |

### Risposte immunitarie nelle popolazioni speciali

Gli individui con le condizioni descritte di seguito hanno un rischio maggiore di malattia pneumococcica. Non è nota la rilevanza clinica dei livelli anticorpali indotti da Prevenar 13 in queste popolazioni speciali.

#### *Anemia a cellule falciformi*

È stato condotto uno studio in aperto a braccio singolo in Francia, Italia, Regno Unito, Stati Uniti, Libano, Egitto e Arabia Saudita con 2 dosi di Prevenar 13 somministrate a 6 mesi di distanza a 158 bambini e adolescenti di età compresa tra  $\geq 6$  e  $< 18$  anni affetti da anemia a cellule falciformi, precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. Dopo la prima vaccinazione, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda dose le risposte immunitarie erano paragonabili a quelle successive alla prima dose. A un anno dalla seconda dose i livelli anticorpali misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA erano più elevati rispetto ai livelli precedenti alla prima dose di Prevenar 13, fatta eccezione per le GMC di IgG per i sierotipi 3 e 5 che erano numericamente simili.

#### *Ulteriori dati sulla immunogenicità di Prevenar (7-valente): bambini con anemia a cellule falciformi*

L'immunogenicità di Prevenar è stata analizzata con uno studio multicentrico in aperto effettuato su 49 neonati affetti da anemia a cellule falciformi. I bambini furono vaccinati con Prevenar (a partire dai 2 mesi di età, 3 dosi con un intervallo di un mese tra una dose e l'altra) e 46 di questi bambini furono vaccinati anche con un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente all'età di 15-18 mesi. Dopo l'immunizzazione primaria, il 95,6% dei soggetti aveva livelli anticorpali di almeno 0,35  $\mu\text{g/ml}$  per tutti i sette sierotipi presenti in Prevenar. Dopo la vaccinazione polisaccaridica, un aumento significativo fu osservato nelle concentrazioni anticorpali contro i sette sierotipi, suggerendo che la memoria immunologica era ben radicata.

#### *Infezione da HIV*

##### *Bambini e adulti non vaccinati in precedenza con un vaccino pneumococcico*

Bambini e adulti con infezione da HIV con  $\text{CD4} \geq 200$  cellule/ $\mu\text{l}$  (media 717,0 cellule/ $\mu\text{l}$ ), carica virale  $< 50.000$  copie/ml (media 2090,0 copie/ml), senza malattia in atto associata all'AIDS e non vaccinati in precedenza con un vaccino pneumococcico hanno ricevuto 3 dosi di Prevenar 13. Conformemente alle raccomandazioni generali, successivamente è stata somministrata una singola dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. I vaccini sono stati somministrati a intervalli di 1 mese. Le risposte immunitarie sono state valutate in 259-270 soggetti valutabili circa 1 mese dopo ciascuna dose di vaccino. Dopo la prima dose, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, che erano più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di

Prevenar 13, le risposte immunitarie erano paragonabili o superiori a quelle successive alla prima dose.

#### Adulti vaccinati in precedenza con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente

Adulti con infezione da HIV di età  $\geq 18$  anni con  $CD4 \geq 200$  cellule/ $\mu$ l (media 609,1 cellule/ $\mu$ l) e carica virale  $< 50.000$  copie/ml (media 330,6 copie/ml), senza malattia in atto associata all'AIDS e precedentemente vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente somministrato almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, hanno ricevuto 3 dosi di Prevenar 13, all'arruolamento, 6 mesi e 12 mesi dopo la prima dose di Prevenar 13. Le risposte immunitarie sono state valutate in 231-255 soggetti valutabili circa 1 mese dopo ciascuna dose di Prevenar 13. Dopo la prima dose, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, che erano più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di Prevenar 13, le risposte immunitarie erano paragonabili o superiori a quelle successive alla prima dose. Nello studio, 162 soggetti avevano ricevuto in precedenza 1 dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, 143 soggetti in precedenza 2 dosi e 26 soggetti in precedenza più di 2 dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. I soggetti a cui erano state somministrate due o più dosi precedenti di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente mostravano una risposta immunitaria simile rispetto ai soggetti a cui era stata somministrata una sola dose precedente.

#### *Trapianto di cellule staminali ematopoietiche*

Bambini e adulti con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) allogenico all'età di  $\geq 2$  anni con remissione ematologica completa della malattia di fondo o con remissione parziale molto buona in caso di linfoma o mieloma hanno ricevuto tre dosi di Prevenar 13 con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra. La prima dose è stata somministrata da 3 a 6 mesi dopo l'HSCT. Una quarta dose di Prevenar 13 (richiamo) è stata somministrata 6 mesi dopo la terza dose. Conformemente alle raccomandazioni generali, 1 mese dopo la quarta dose di Prevenar 13 è stata somministrata una singola dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Le risposte immunitarie misurate mediante GMC di IgG sono state valutate in 168-211 soggetti valutabili circa 1 mese dopo la vaccinazione. Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali più elevati dopo ogni dose dello stesso. Le risposte immunitarie dopo la quarta dose di Prevenar 13 sono risultate significativamente più elevate per tutti i sierotipi rispetto ai livelli dopo la terza dose. In questo studio non sono stati misurati i titoli anticorpali funzionali (titoli OPA).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati non-clinici non hanno rilevato alcun rischio particolare per la specie umana, secondo studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dose singola o ripetute, tollerabilità locale, tossicità dello sviluppo e della riproduzione.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido succinico  
Polisorbato 80  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

0,5 ml di sospensione per iniezione in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo grigio in gomma clorobutilica priva di lattice e sigillato da una linguetta a strappo in alluminio e da un cappuccio in polipropilene rimovibile.

Confezioni da 1, 5, 10, 25 e 50.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione, può essere osservato un deposito bianco ed un sovranatante limpido. Questo non costituisce segno di deterioramento.

Il vaccino deve essere agitato accuratamente fino ad ottenere una sospensione bianca omogenea e deve essere ispezionato visivamente per qualsiasi elemento corpuscolare e/o variazione dell'aspetto fisico, prima della somministrazione. Non utilizzarlo se il contenuto appare diverso.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti scarto derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/590/007

EU/1/09/590/008

EU/1/09/590/009

EU/1/09/590/010

EU/1/09/590/011

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 9 dicembre 2009

Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prevenar 13 sospensione iniettabile in contenitore multidose

Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (13 valente adsorbito)

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 dose (0,5 ml) contiene:

|  |        |
|--|--------|
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 1 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 3 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 4 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 5 <sup>1</sup>   | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 6A <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 6B <sup>1</sup>  | 4,4 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 7F <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 9V <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 14 <sup>1</sup>  | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 18C <sup>1</sup> | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 19A <sup>1</sup> | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 19F <sup>1</sup> | 2,2 µg |
| Polisaccaride pneumococcico sierotipo 23F <sup>1</sup> | 2,2 µg |

<sup>1</sup>Coniugato alla proteina vettrice CRM<sub>197</sub>, adsorbito su fosfato di alluminio.

1 dose (0,5 ml) contiene circa 32 µg di proteina vettrice CRM<sub>197</sub> e 0,125 mg di alluminio.

### Eccipienti con effetti noti

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Questo è un contenitore multidose. Vedere paragrafo 6.5 per il numero delle dosi contenute in ciascun flaconcino.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in contenitore multidose (4 dosi).

Il vaccino è una sospensione bianca omogenea.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta (OMA), causate da *Streptococcus pneumoniae* in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni.

Immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva e di polmonite causata da *Streptococcus pneumoniae* in adulti di età  $\geq$  di 18 anni ed anziani.

Vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per informazioni sulla protezione contro specifici sierotipi di pneumococco.



L'uso di Prevenar 13 deve essere valutato sulla base delle raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione il rischio della patologia invasiva e della polmonite nei differenti gruppi di età, le comorbidità sottostanti così come la variabilità dell'epidemiologia dei sierotipi nelle diverse aree geografiche.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il programma d'immunizzazione di Prevenar 13 deve basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

##### Posologia:

##### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni

Si raccomanda che i neonati che ricevono la prima dose di Prevenar 13 completino il corso della vaccinazione con Prevenar 13.

##### Neonati di età compresa tra 6 settimane e 6 mesi

###### *Serie primaria a tre dosi*

La serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml.

La serie primaria infantile consiste di tre dosi, con la prima dose somministrata generalmente al 2° mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata anche a sei settimane di età. La quarta dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età.

###### *Serie primaria a due dosi*

In alternativa, quando Prevenar 13 è somministrato come parte di un programma di immunizzazione infantile di routine, può essere somministrata una serie che consiste di tre dosi, ciascuna da 0,5 ml. La prima dose può essere somministrata a partire dai 2 mesi di età, con una seconda dose due mesi dopo. La terza dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e 15 mesi di età (vedere paragrafo 5.1).

##### Neonati pretermine (< 37 settimane di gestazione)

Nei neonati pretermine, la serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi, ciascuna di 0,5 ml. La serie primaria infantile consiste di tre dosi, con la prima dose somministrata a 2 mesi di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata già a sei settimane di età. La quarta dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### Bambini e neonati non precedentemente vaccinati di età ≥ 7 mesi

###### *Neonati di età compresa tra 7 e 11 mesi*

Due dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una terza dose è raccomandata durante il secondo anno di vita.

###### *Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi*

Due dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi (vedere paragrafo 5.1).

###### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni*

Una dose singola da 0,5 ml.

## Programma di vaccinazione con Prevenar 13 per neonati e bambini precedentemente vaccinati con Prevenar (7-valente) (sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F)

Prevenar 13 contiene gli stessi 7 sierotipi contenuti in Prevenar, utilizza la stessa proteina vettore CRM<sub>197</sub>.

I neonati e i bambini che hanno iniziato l'immunizzazione con Prevenar possono completarla passando a Prevenar 13 in qualsiasi stadio del programma di vaccinazione.

### *Bambini piccoli (12-59 mesi) completamente immunizzati con Prevenar (7-valente)*

Bambini piccoli che sono considerati completamente immunizzati con Prevenar (7-valente) devono ricevere una dose da 0,5 ml di Prevenar 13 per indurre le risposte immuni ai 6 sierotipi addizionali. Questa dose di Prevenar 13 deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la dose finale di Prevenar (7-valente) (vedere paragrafo 5.1).

### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni*

Ai bambini di età compresa tra 5 e 17 anni può essere somministrata una dose singola di Prevenar 13 se sono stati vaccinati in precedenza con una o più dosi di Prevenar (7-valente). Questa dose di Prevenar 13 deve essere somministrata almeno 8 settimane dopo la dose finale di Prevenar (7-valente) (vedere paragrafo 5.1).

### Adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani.

Una dose singola

La necessità di una seconda vaccinazione con una dose successiva di Prevenar 13 non è stata stabilita.

Indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione pneumococcica, se l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente è considerato appropriato, Prevenar 13 deve essere somministrato per primo (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### Popolazioni speciali

Gli individui affetti da condizioni concomitanti che li predispongono a malattia pneumococcica (quali quelli affetti da anemia a cellule falciformi o infezione da HIV), compresi quelli precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, possono ricevere almeno una dose di Prevenar 13 (vedere paragrafo 5.1).

Negli individui con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) la serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi di Prevenar 13, da 0,5 ml ciascuna. La serie primaria consiste di tre dosi, la prima somministrata da 3 a 6 mesi dopo l'HSCT e con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra. A 6 mesi dalla terza dose si raccomanda la somministrazione di una quarta dose (richiamo) (vedere paragrafo 5.1).

### Modo di somministrazione

Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. I siti preferiti sono la superficie anterolaterale della coscia (muscolo vasto laterale) nei neonati, oppure il muscolo deltoide del braccio nei bambini e negli adulti.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o al tossoide difterico.

Come con gli altri vaccini, nei soggetti che sono affetti da uno stato febbrile acuto grave la somministrazione di Prevenar 13 deve essere rimandata. Comunque, la presenza di una infezione minore, come un raffreddore, non deve comportare il ritardo della vaccinazione.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prevenar 13 non deve essere somministrato per via intravascolare.

Come per tutti i vaccini iniettabili, devono essere sempre prontamente disponibili un appropriato trattamento ed una supervisione medica, nel caso si verificasse un raro evento anafilattico conseguente alla somministrazione del vaccino.

Questo vaccino non deve essere somministrato per via intramuscolare nei pazienti affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disordine della coagulazione che possa rappresentare controindicazione per l'iniezione intramuscolare, ma può essere somministrato per via sottocutanea se il potenziale beneficio supera, in modo evidente, i rischi (vedere paragrafo 5.1).

Prevenar 13 proteggerà solo dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* inclusi nel vaccino, e non proteggerà da altri micro-organismi che causano patologia invasiva, polmonite o otite media. Come con ogni vaccino, Prevenar 13 non protegge tutti gli individui che ricevono il vaccino contro le malattie causate da pneumococco. Per le informazioni epidemiologiche più recenti nel proprio Paese, consultare l'organizzazione nazionale competente.

Pazienti con risposta immunitaria compromessa, dovuta all'impiego di terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), o altre cause, possono avere una ridotta risposta anticorpale all'immunizzazione attiva.

Sono disponibili dati sulla sicurezza e sull'immunogenicità relativi a un numero limitato di individui affetti da anemia a cellule falciformi, infezione da HIV o con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 5.1). I dati sulla sicurezza e sulla immunogenicità di Prevenar 13, per pazienti di altri specifici gruppi immuno-compromessi non sono disponibili (es.: tumore maligno o sindrome nefrosica) e la vaccinazione deve essere valutata su base individuale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, per cui è essenzialmente "privo di sodio".

#### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni

Negli studi clinici, Prevenar 13 ha indotto una risposta immunitaria verso tutti i tredici sierotipi inclusi nel vaccino. Tuttavia, la risposta immunitaria verso il sierotipo 3, registrata dopo la dose di richiamo, non è aumentata al di sopra dei livelli raggiunti dopo la serie di vaccinazione infantile. La rilevanza clinica di questa osservazione, riguardo l'induzione di una memoria immunitaria al sierotipo 3, è sconosciuta (vedere paragrafo 5.1).

Le proporzioni degli anticorpi funzionali (titolo OPA  $\geq 1:8$ ) che proteggono nei confronti dei sierotipi 1, 3 e 5 sono state alte. Comunque i titoli medi geometrici OPA erano più bassi di quelli raggiunti nei confronti di ciascuno degli altri sierotipi aggiuntivi rimanenti; la rilevanza clinica di ciò ai fini dell'efficacia protettiva non è nota (vedere paragrafo 5.1).

Dati limitati hanno dimostrato che Prevenar 7-valente (serie primarie a tre dosi) induce una risposta immunitaria accettabile nei neonati con anemia a cellule falciformi, con un profilo di sicurezza simile a quello osservato in gruppi non ad alto rischio (vedere paragrafo 5.1).

I bambini di età inferiore ai 2 anni devono ricevere la serie vaccinale di Prevenar 13 appropriata per la loro età (vedere paragrafo 4.2). L'uso del vaccino pneumococcico coniugato non sostituisce l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente nei bambini di età  $\geq 2$  anni con malattie che li rendono a più elevato rischio per la patologia invasiva dovuta a *Streptococcus pneumoniae* (quali

anemia a cellule falciformi, asplenia, infezione da HIV, malattie croniche oppure soggetti immunocompromessi). Quando raccomandato, i bambini di età  $\geq 24$  mesi ad alto rischio, e già inizialmente vaccinati con Prevenar 13, devono ricevere il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. L'intervallo tra il vaccino pneumococcico 13-valente coniugato (Prevenar 13) ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non deve essere inferiore alle 8 settimane. Non sono disponibili dati che indicano se la somministrazione di un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, in bambini inizialmente vaccinati con Prevenar 13 e non, può causare una reazione iporesponsiva ad altre dosi di Prevenar 13.

Bisogna considerare il rischio potenziale di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati  $\leq 28$  settimane di gestazione), ed in particolare per i neonati con una precedente storia di immaturità respiratoria. Poiché il beneficio della vaccinazione in questo gruppo di neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o posticipata.

Per i sierotipi del vaccino, la protezione contro l'otite media è prevista più bassa rispetto alla protezione contro la patologia invasiva. Poiché l'otite media è causata da molti organismi diversi dai sierotipi pneumococcici presenti nel vaccino, si prevede una bassa protezione contro tutte le otiti medie (vedere paragrafo 5.1).

Quando Prevenar 13 è somministrato contemporaneamente ad Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), le percentuali di reazioni febbrili sono simili a quelle osservate con la somministrazione concomitante di Prevenar (7-valente) ed Infanrix hexa (vedere paragrafo 4.8). Con la somministrazione concomitante di Prevenar 13 e Infanrix hexa è stato osservato un aumento della frequenza di segnalazioni di convulsioni (con o senza febbre) ed episodi ipotonici iporesponsivi (HHE) (vedere paragrafo 4.8).

Un trattamento anti-piretico deve essere intrapreso, secondo le linee guida terapeutiche locali, nei bambini con disordini di natura epilettica o con una precedente anamnesi di convulsioni febbrili e in tutti i bambini che ricevono Prevenar 13 contemporaneamente a vaccini della pertosse a cellule intere.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### *Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni.*

Prevenar 13 può essere somministrato contemporaneamente ad uno qualsiasi dei seguenti vaccini antigenici, sia come vaccini monovalenti o in combinazione: difterite, tetano, pertosse acellulare o a cellule intere, *Haemophilus influenzae* tipo b, antipolio inattivato, epatite B (vedere paragrafo 4.4 per informazioni su Infanrix hexa), meningococco sierogruppo C, morbillo, parotite, rosolia, varicella e vaccino rotavirus.

Tra i 12 e i 23 mesi di vita, Prevenar 13 può essere somministrato contemporaneamente al vaccino meningococcico polisaccaridico dei sierogruppi A, C, W e Y coniugato con il tossoide tetanico a bambini che abbiano ricevuto un'adeguata immunizzazione primaria con Prevenar 13 (in conformità alle raccomandazioni locali).

Dati ottenuti da uno studio clinico postmarketing con lo scopo di valutare l'impatto della profilassi antipiretica (ibuprofene e paracetamolo) sulla risposta immunitaria a Prevenar 13, suggeriscono che la somministrazione di paracetamolo concomitante o nello stesso giorno della vaccinazione può ridurre la risposta immunitaria a Prevenar 13, dopo la serie infantile. La risposta alla dose di richiamo somministrata a 12 mesi non è risultata influenzata. Il significato clinico di questa osservazione è sconosciuto.

##### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni*

Al momento non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante con altri vaccini.

### Adulti di età compresa tra 18 e 49 anni

Non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante con altri vaccini.

### Adulti di età uguale o superiore a 50 anni

Prevenar 13 può essere co-somministrato con il vaccino stagionale trivalente inattivato dell'influenza (TIV).

In due studi condotti in adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni e di 65 anni di età e oltre, è stato dimostrato che Prevenar 13 può essere somministrato in concomitanza con il TIV. La risposta a tutti e tre gli antigeni TIV era paragonabile se TIV veniva somministrato da solo o in concomitanza con Prevenar 13.

Quando Prevenar 13 veniva co-somministrato al vaccino TIV, la risposta immunitaria a Prevenar 13 risultava inferiore rispetto a quando Prevenar 13 veniva somministrato da solo, comunque non vi era alcun impatto a lungo termine sui livelli di anticorpi circolanti.

In un terzo studio svolto su adulti di età compresa tra i 50 e i 93 anni, è stato dimostrato che Prevenar 13 può essere somministrato in concomitanza al vaccino inattivato quadrivalente dell'influenza (QIV) stagionale. Le risposte immunitarie a tutti e quattro i ceppi di QIV sono risultate non-inferiori quando Prevenar 13 veniva somministrato in concomitanza al QIV rispetto a quando il QIV veniva somministrato da solo.

Le risposte immunitarie a Prevenar 13 sono risultate non-inferiori quando Prevenar 13 veniva somministrato in concomitanza al QIV rispetto a quando Prevenar 13 veniva somministrato da solo. Come con la co-somministrazione di vaccini trivalenti, le risposte immunitarie ad alcuni sierotipi pneumococcici sono risultate inferiori quando sono stati somministrati entrambi i vaccini in concomitanza.

L'uso di Prevenar 13 in concomitanza con altri vaccini non è stato studiato.

Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti di iniezione differenti.

La co-somministrazione di Prevenar 13 e del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non è stata studiata. Negli studi clinici quando Prevenar 13 veniva somministrato dopo 1 anno dalla somministrazione del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente la risposta immunitaria era inferiore per tutti i sierotipi se paragonata a quando Prevenar 13 veniva somministrato a pazienti non immunizzati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Il significato clinico di ciò non è noto.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso del vaccino coniugato pneumococcico 13-valente nelle gestanti. Pertanto, l'uso del Prevenar 13 deve essere evitato durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente sia escreto nel latte materno.

### Fertilità

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in riferimento alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Prevenar 13 non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti citati al paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati" possono influire temporaneamente sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

L'analisi delle frequenze di segnalazione post-marketing suggerisce un potenziale aumento di convulsioni, con o senza febbre, e di HHE, nei gruppi in cui è stato riportato l'uso di Prevenar 13 con Infanrix hexa, rispetto ai gruppi in cui è stato riportato l'impiego del solo Prevenar 13.

Reazioni avverse riportate negli studi clinici o nel corso dell'esperienza post-marketing per tutti i gruppi di età sono elencate in questo paragrafo ordinate per tipologia di organo, in ordine decrescente per frequenza e gravità. La frequenza è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ), rara (da  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ), molto rara ( $\leq 1/10,000$ ), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

##### Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni

La sicurezza del vaccino è stata valutata in diversi studi clinici controllati, nei quali sono state somministrate 14.267 dosi a 4.429 bambini sani dalle 6 settimane di età, alla prima vaccinazione, e dell'età di 11-16 mesi, alla dose di richiamo. In tutti gli studi sui neonati, Prevenar 13 è stato co-somministrato con vaccini pediatrici di routine (vedere paragrafo 4.5).

È stata anche valutata la sicurezza in 354 bambini precedentemente non vaccinati (dai 7 mesi ai 5 anni di età).

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni, sono state reazioni al sito di iniezione, febbre, irritabilità, diminuzione dell'appetito e aumento e/o diminuzione del sonno.

In uno studio clinico su neonati vaccinati a 2, 3 e 4 mesi di età, la febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  è stata riferita a percentuali più elevate nei neonati che avevano ricevuto Prevenar (7-valente) contemporaneamente ad Infanrix hexa (28,3%-42,3%) rispetto ai neonati che avevano ricevuto solo Infanrix hexa (15,6%-23,1%). Dopo una dose di richiamo a 12-15 mesi di età, è stata segnalata febbre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  nel 50,0% dei neonati che avevano ricevuto contemporaneamente Prevenar (7-valente) ed Infanrix hexa rispetto al 33,6% dei neonati che avevano ricevuto solo Infanrix hexa. Queste reazioni sono state per lo più moderate ( $39^{\circ}\text{C}$  o meno) e transitorie.

Nei bambini di età superiore ai 12 mesi è stato riportato un aumento di reazioni al sito di iniezione rispetto a quanto osservato nei neonati durante la serie primaria con Prevenar 13.

##### *Reazioni avverse osservate negli studi clinici*

Negli studi clinici, il profilo di sicurezza di Prevenar 13 è stato simile a quello di Prevenar. Le frequenze che seguono si basano sulle reazioni avverse valutate negli studi clinici con Prevenar 13.

##### Disturbi del sistema immunitario:

Rari: reazioni di ipersensibilità compreso edema facciale, dispnea, broncospasmo

##### Patologie del sistema nervoso:

Non comuni: convulsioni (comprese convulsioni febbrili)

Rari: episodio iporesponsivo-ipotonico

Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: diminuzione dell'appetito

Comuni: vomito, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: rash

Non comuni: orticaria o rash orticarioide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: febbre, irritabilità, qualsiasi eritema al sito di iniezione, indurimento/gonfiore o dolore/dolorabilità; sonnolenza, sonno agitato. Eritema nel sito di iniezione o indurimento/gonfiore di 2,5 cm-7,0 cm (dopo la dose di richiamo e nei bambini più grandi [2-5 anni di età])

Comuni: febbre >39 °C; difficoltà di movimento nel sito di iniezione (a causa del dolore), eritema al sito di iniezione o indurimento / gonfiore di 2,5 cm-7,0 cm (dopo la serie infantile)

Non comuni: eritema nel sito di iniezione, indurimento/gonfiore > 7,0 cm; pianto

*Reazioni avverse riportate nell'esperienza successiva alla commercializzazione di Prevenar 13*

Sebbene le seguenti reazioni avverse non siano state osservate durante gli studi clinici di Prevenar 13 in neonati e bambini, sono considerate come reazioni avverse per Prevenar 13 perché riportate nell'esperienza successiva alla commercializzazione. Dato che queste reazioni derivano da segnalazioni spontanee, le frequenze non possono essere determinate e sono perciò considerate come non note.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

linfadenopatia (localizzata nella regione del sito di iniezione)

Disturbi del sistema immunitario:

reazione anafilattica / anafilattoide, incluso shock; angioedema

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

eritema multiforme

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

orticaria al sito di iniezione, dermatite al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, vampate di calore

Informazioni aggiuntive per popolazioni speciali:

apnea in neonati molto prematuri ( $\leq 28$  settimane di gestazione) (vedere paragrafo 4.4).

### Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni

La sicurezza è stata valutata in 592 bambini (294 bambini di età compresa tra 5 e 10 anni immunizzati in precedenza con almeno una dose di Prevenar e 298 bambini di età compresa tra 10 e 17 anni a cui non era stato somministrato un vaccino pneumococcico).

Gli eventi avversi più comuni nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni sono stati:

#### Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea

#### Patologie gastrointestinali:

Molto comune: diminuzione dell'appetito

Comune: vomito, diarrea

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: rash, orticaria o rash orticarioide

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: irritabilità, qualsiasi eritema al sito di iniezione, indurimento/tumefazione o dolore/dolorabilità, sonnolenza, scarsa qualità del sonno, dolorabilità al sito di iniezione (compresa compromissione dei movimenti)

Comune: piressia

A questa fascia di età potrebbero essere applicabili anche altri eventi avversi riscontrati in precedenza in neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni, ma non sono stati osservati in questo studio, probabilmente a causa della dimensione esigua del campione.

### Ulteriori dati sulle popolazioni speciali

I bambini e gli adolescenti affetti da anemia a cellule falciformi, infezione da HIV o con trapianto di cellule staminali ematopoietiche mostrano frequenze di reazioni avverse simili, con eccezione di cefalea, vomito, diarrea, piressia, affaticamento, artralgia e mialgia, che sono risultati molto comuni.

### Adulti di età > di 18 anni e anziani.

La sicurezza del vaccino è stata valutata in 7 studi clinici che includevano 91.593 adulti di età compresa tra i 18 e 101 anni. Prevenar 13 è stato somministrato a 48.806 adulti; 2.616 (5,4%) di età compresa tra i 50 e i 64 anni, e 45.291 (92,8%) adulti con età uguale o superiore a 65 anni. Uno dei 7 studi includeva un gruppo di adulti (n=899) con età compresa tra i 18 e i 49 anni che aveva ricevuto Prevenar 13 e non era stato vaccinato in precedenza con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Tra i pazienti trattati con Prevenar 13, 1916 adulti erano stati precedentemente vaccinati con il vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente almeno 3 anni prima dell'inizio dello studio e 46.890 non erano vaccinati con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Una tendenza a una minore frequenza di reazioni avverse era associata all'età più elevata; adulti di età >65 anni (indipendentemente dallo stato di precedente vaccinazione pneumococcica) hanno riportato meno reazioni avverse rispetto ad adulti più giovani, con reazioni avverse generalmente più comuni negli adulti più giovani, di età compresa tra i 18 e i 29 anni.



Complessivamente le categorie di frequenza erano simili per tutti i gruppi di età, con l'eccezione del vomito che era molto comune ( $\geq 1/10$ ) in adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni e comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) in tutti gli altri gruppi di età e della piressia che era molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 29 anni e comune in tutti gli altri gruppi di età. Dolore grave/dolorabilità al sito di iniezione e grave limitazione nel movimento del braccio erano molto comuni in adulti di età compresa tra i 18 e i 39 anni e comuni in tutti gli altri gruppi di età.

#### *Reazioni avverse osservate negli studi clinici*

Reazioni locali ed eventi sistemici venivano monitorate giornalmente dopo ogni vaccinazione per 14 giorni in 6 studi e per 7 giorni nello studio restante. Le seguenti frequenze si basano sulle reazioni avverse valutate negli studi clinici con Prevenar 13 negli adulti.

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto comuni: diminuzione dell'appetito

#### Patologie del sistema nervoso:

Molto comuni: cefalea

#### Patologie gastrointestinali:

Molto comuni: diarrea, vomito (in adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni)

Comuni: vomito (in adulti di età pari o superiore ai 50 anni)

Non comuni: nausea

#### Disturbi del sistema immunitario:

Non comuni: reazioni di ipersensibilità compreso edema facciale, dispnea, broncospasmo

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comuni: rash

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comuni: brividi, fatica, eritema al sito di iniezione, indurimento/gonfiore al sito di iniezione o dolore/dolorabilità al sito di iniezione, (dolore grave/dolorabilità al sito di iniezione molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 39 anni), limitazione nei movimenti del braccio (grave limitazione nei movimenti del braccio molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 39 anni).

Comuni: febbre (molto comune in adulti di età compresa tra i 18 e i 29 anni)

Non comuni: linfadenopatia localizzata nella regione del sito di iniezione

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comuni: artralgia, mialgia

Nel complesso, non sono state riscontrate differenze significative nella frequenza delle reazioni avverse quando Prevenar 13 veniva somministrato negli adulti precedentemente vaccinati con il vaccino polisaccaridico pneumococcico.

Ulteriori dati sulle popolazioni speciali:

Gli adulti con infezione da HIV hanno frequenze simili di reazioni avverse, con l'eccezione della piressia e del vomito che sono risultati molto comuni e della nausea che è risultata comune.

Gli adulti con trapianto di cellule staminali ematopoietiche hanno frequenze simili di reazioni avverse, con l'eccezione della piressia e del vomito che sono risultati molto comuni.

Una maggiore frequenza in alcune reazioni sistemiche è stata osservata quando Prevenar 13 veniva co-somministrato con il vaccino trivalente inattivato dell'influenza (TIV) rispetto a quando il TIV veniva somministrato da solo (cefalea, brividi, rash, diminuzione dell'appetito, artralgia e mialgia) o il Prevenar 13 veniva somministrato da solo (cefalea, brividi, fatica, diminuzione dell'appetito e artralgia)

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

In neonati e bambini sono stati segnalati casi di sovradosaggio con Prevenar 13 a causa delle dosi successive somministrate in tempi più ravvicinati di quanto raccomandato, rispetto alla dose precedente. In generale, gli eventi avversi riportati con il sovradosaggio sono coerenti con quelli riportati con le dosi di Prevenar 13 secondo il programma pediatrico di vaccinazione raccomandato.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini pneumococcici; codice ATC: J07AL02

Prevenar 13 contiene i 7 polisaccaridi capsulari pneumococcici presenti in Prevenar (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) più 6 polisaccaridi supplementari (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), tutti coniugati alla proteina vettrice CRM<sub>197</sub>.

#### Peso della malattia

*Neonati e bambini di età compresa tra le 6 settimane e i 5 anni*

In base alla sorveglianza dei sierotipi in Europa, condotta prima dell'introduzione di Prevenar, è stato stimato che Prevenar 13 copra il 73-100% (a seconda del paese) dei sierotipi che causano la patologia invasiva da pneumococco (invasive pneumococcal disease, IPD) in bambini di età inferiore a 5 anni. In questa fascia di età, i sierotipi 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A sono responsabili del 15,6%-59,7% della malattia invasiva, a seconda del paese, del periodo studiato e dell'utilizzo di Prevenar.

L'otite media acuta (OMA) è una malattia infantile comune con differenti eziologie. I batteri possono essere responsabili del 60-70% degli episodi clinici di OMA. Lo *S. pneumoniae* è in tutto il mondo una delle cause più comuni di OMA batterica.

Si stima che Prevenar 13 copra oltre il 90% dei sierotipi che causano la patologia pneumococcica invasiva antimicrobico-resistente.

### *Bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni*

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni, l'incidenza di malattia pneumococcica è bassa, tuttavia vi è un aumento del rischio di morbilità e mortalità nei soggetti affetti da comorbidità sottostanti.

### *Adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani*

La polmonite è l'evidenza clinica più comune della malattia pneumococcica negli adulti.

L'incidenza riportata di polmonite comunitaria (community-acquired pneumonia, CAP) e di patologia invasiva da pneumococco (invasive pneumococcal disease, IPD) in Europa varia in base al paese, aumenta con l'età a partire dai 50 anni ed è massima negli individui di età  $\geq$  65 anni.

*S. pneumoniae* è la causa più frequente di CAP e si stima che sia responsabile di circa il 30% di tutti i casi di CAP che richiedono il ricovero ospedaliero degli adulti nei paesi sviluppati.

Polmonite batteriemia (circa l'80% di IPD negli adulti), batteriemia senza focus e meningite sono le manifestazioni più comuni di IPD negli adulti. In base ai dati di sorveglianza in seguito a l'introduzione di Prevenar ma prima dell'introduzione di Prevenar 13 nei programmi di vaccinazione infantile, i sierotipi pneumococcici presenti in Prevenar 13 possono essere responsabili di almeno il 50–76% (in base al Paese) di IPD negli adulti.

Il rischio di CAP e IPD aumenta anche con malattie croniche sottostanti, in particolare asplenia anatomica o funzionale, diabete mellito, asma, malattia cardiovascolare, polmonare, renale o epatica cronica ed è massimo negli individui immunosoppressi, quali quelli affetti da malattie ematologiche maligne o infezione da HIV.

### Studi Clinici di Immunogenicità con Prevenar 13 in neonati, bambini e adolescenti

L'efficacia protettiva di Prevenar 13 contro le IPD non è stata analizzata. Come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la valutazione dell'efficacia potenziale contro le IPD in neonati e bambini piccoli è stata basata su un confronto delle risposte immunitarie ai sette sierotipi comuni a Prevenar 13 e Prevenar, la cui efficacia protettiva è stata dimostrata (Per l'efficacia di Prevenar (7-valente) nei neonati e nei bambini vedi sotto). Sono state valutate anche le risposte immunitarie ai 6 sierotipi aggiuntivi.

#### Studio con Prevenar 13 contenente il conservante 2-fenossietanolo (2-PE):

Sono state messe a confronto la sicurezza e l'immunogenicità di Prevenar 13 contenente il conservante 2-PE (in flaconcino multidose) e di Prevenar 13 senza l'aggiunta del conservante in neonati sani di 8, 12 e 16 settimane di età (250 neonati in ciascun gruppo).

Le risposte immunitarie pneumococciche sono state confrontate utilizzando criteri di non inferiorità, tra cui la percentuale di soggetti con una concentrazione sierica di IgG anti-polisaccaride sierotipo-specifiche  $\geq$  0,35  $\mu$ g/ml e il confronto delle GMC di IgG un mese dopo la serie infantile. Sono state messe a confronto anche le GMT di OPA dei soggetti a cui è stato somministrato Prevenar 13 con o senza 2-PE.

La non-inferiorità della proporzione di soggetti che raggiungono una concentrazione di IgG  $\geq$  0,35  $\mu$ g/ml è stata dimostrata per tutti i 13 sierotipi (limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 97,5%, per la differenza in percentuale tra i soggetti dei due gruppi che rispondono a 0,35  $\mu$ g/ml superiore a -10%). Inoltre, tutti i 13 sierotipi hanno rispettato il criterio pre-stabilito di non-inferiorità per le GMC di IgG (limite inferiore di IC al 97,5%, per il rapporto delle GMC [GMR] maggiore di 0,5).

Di conseguenza, i livelli di OPA GMT erano simili in entrambi i gruppi, con l'eccezione del sierotipo 3, che era più basso, e del sierotipo 18C, che era più alto nel gruppo che ha ricevuto Prevenar 13 con 2-PE.

#### Studi con Prevenar 13 non contenente il conservante 2-PE

##### Risposta immunitaria a seguito della serie primaria infantile a tre dosi

Gli studi clinici sono stati condotti in diversi paesi europei e negli Stati Uniti con una serie di programmi di vaccinazione, comprendenti due studi randomizzati di non inferiorità (in Germania con una serie primaria a 2, 3, 4 mesi [006] e negli Stati Uniti con una serie primaria a 2, 4, 6 mesi [004]). In questi due studi sono state confrontate le risposte immunitarie pneumococciche utilizzando una serie di criteri di non inferiorità, tra cui la percentuale di soggetti che un mese dopo la serie primaria presentava IgG sieriche anti-polisaccaridiche sierotipo-specifiche  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  ed il confronto delle concentrazioni medie geometriche delle IgG (ELISA GMC); inoltre, sono stati confrontati i titoli anticorpali funzionali (OPA) tra i soggetti che ricevevano Prevenar 13 e Prevenar. Per i sei sierotipi aggiuntivi, questi valori sono stati confrontati con la risposta più bassa tra tutti i sette sierotipi comuni in coloro che avevano ricevuto Prevenar.

I confronti sulla non-inferiorità di risposta immunitaria nello studio 006, basati sulla proporzione di neonati che raggiungono una concentrazione di IgG anti-polisaccaride  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , sono mostrati nella Tabella 1. I risultati dello studio 004 sono stati simili. La non inferiorità di Prevenar 13 (limite inferiore del 95% IC per la differenza in percentuale, tra i soggetti dei due gruppi che rispondono a  $0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , superiore a -10%) è stata dimostrata per tutti i 7 sierotipi comuni, ad eccezione del sierotipo 6B nello studio 006 e dei sierotipi 6B e 9V nello studio 004, i quali si sono discostati di un piccolo margine. Tutti i sette sierotipi comuni hanno rispettato i criteri pre-stabiliti di non inferiorità per le IgG ELISA GMC. Prevenar 13 ha indotto per i 7 sierotipi comuni livelli di anticorpi paragonabili, benché leggermente più bassi, a quelli di Prevenar. La rilevanza clinica di queste differenze non è nota.

La non inferiorità è stata dimostrata nello studio 006 per i 6 sierotipi aggiuntivi, sulla base del numero di neonati che raggiungono una concentrazione di anticorpi  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  e nel confronto delle IgG ELISA GMC, ed è stata dimostrata per 5 dei 6 sierotipi, con l'eccezione del sierotipo 3 nello studio 004. Per il sierotipo 3, le percentuali di soggetti riceventi Prevenar 13, con IgG sieriche  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ , erano pari al 98,2 % (studio 006) ed al 63,5% (studio 004).

| <b>Tabella 1: Confronto della proporzione dei soggetti che raggiungono una concentrazione di anticorpi antipolisaccaridici pneumococcici IgG <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> dopo la terza dose della serie infantile – Studio 006</b> |  |   |                                 |
|---|--|---|---------------------------------|
| <b>Sierotipi</b>  | <b>Prevenar 13<br/>%<br/>(N=282-285)</b> | <b>Prevenar 7-valente<br/>%<br/>(N=277-279)</b> | <b>Differenza<br/>(IC 95 %)</b> |
| <b>Sierotipi di Prevenar 7-valente</b>  |  |   |                                 |
| 4   | 98,2                                     | 98,2  | 0,0 (-2,5; 2,6)                 |
| 6B  | 77,5                                     | 87,1  | -9,6 (-16,0; -3,3)              |
| 9V  | 98,6                                     | 96,4  | 2,2 (-0,4; 5,2)                 |
| 14  | 98,9                                     | 97,5  | 1,5 (-0,9; 4,1)                 |
| 18C   | 97,2                                     | 98,6  | -1,4 (-4,2; 1,2)                |
| 19F   | 95,8                                     | 96,0  | -0,3 (-3,8; 3,3)                |
| 23F   | 88,7                                     | 89,5  | -0,8 (-6,0; 4,5)                |
| <b>Sierotipi aggiuntivi di Prevenar 13</b>  |  |   |                                 |
| 1   | 96,1                                     | 87,1*   | 9,1 (4,5; 13,9)                 |
| 3   | 98,2                                     | 87,1  | 11,2 (7,0; 15,8)                |
| 5   | 93,0                                     | 87,1  | 5,9 (0,8; 11,1)                 |
| 6A  | 91,9                                     | 87,1  | 4,8 (-0,3; 10,1)                |
| 7F  | 98,6                                     | 87,1  | 11,5 (7,4; 16,1)                |
| 19A   | 99,3                                     | 87,1  | 12,2 (8,3; 16,8)                |
| * In Prevenar il sierotipo 6B ha mostrato il più basso grado di risposta percentuale nello studio 006 (87,1 %)  |  |   |                                 |

Prevenar 13 negli studi 004 e 006 ha indotto anticorpi funzionali per tutti i 13 sierotipi contenuti nel vaccino. Per i 7 sierotipi comuni non vi erano differenze nelle percentuali tra i soggetti con titoli OPA  $\geq 1:8$ . Per ciascuno dei sette sierotipi comuni, più del 96% e più del 90% di coloro che avevano ricevuto Prevenar 13, un mese dopo la serie primaria, hanno raggiunto un titolo OPA  $\geq 1:8$ , negli studi 006 e 004 rispettivamente.

Per ciascuno dei 6 sierotipi aggiuntivi, Prevenar 13 ha indotto titoli OPA  $\geq 1:8$ , dal 91,4% al 100% dei vaccinati, un mese dopo la serie primaria, negli studi 004/006. I titoli medi geometrici di anticorpi funzionali OPA per i sierotipi 1,3 e 5 erano più bassi dei titoli per ciascuno degli altri sierotipi addizionali; la rilevanza clinica di questa osservazione ai fini dell'efficacia protettiva non è nota.

#### Risposta immunitaria a seguito della serie primaria a due dosi nei neonati

L'immunogenicità dopo due dosi, nei neonati, è stata dimostrata in quattro studi.

La percentuale di bambini che ha raggiunto una concentrazione di polisaccaride pneumococcico anticapsulare IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ , dopo un mese dalla seconda dose, oscillava tra il 79,6% ed il 98,5% in 11 dei 13 sierotipi presenti nel vaccino. Percentuali più basse di bambini hanno raggiunto la soglia di questa concentrazione anticorpale per i sierotipi 6B (tra il 27,9% ed il 57,3%) e 23F (tra il 55,8% ed il 68,1%) in tutti gli studi con somministrazione a 2 e 4 mesi, paragonate al 58,4% per il sierotipo 6B ed al 68,6% per il sierotipo 23F in uno studio con somministrazione a 3 e 5 mesi. Dopo la dose di richiamo tutti i sierotipi del vaccino, inclusi il 6B ed il 23F, hanno avuto una risposta immunitaria compatibile con una stimolazione adeguata con una serie primaria a due dosi. In uno studio in UK le risposte funzionali degli anticorpi (OPA) sono risultate paragonabili per tutti i sierotipi, inclusi il 6B ed il 23F nei gruppi di Prevenar e Prevenar 13 dopo la serie primaria a due e quattro mesi d'età e dopo la dose di richiamo a 12 mesi di età. Per coloro che hanno ricevuto Prevenar 13 la percentuale di coloro che hanno risposto con titolo OPA  $\geq 1:8$  è stata di almeno l'87% dopo la serie primaria e di almeno il 97% dopo la dose di richiamo. I titoli medi geometrici OPA per i sierotipi 1,3 e 5 erano più bassi di quelli di ognuno degli altri sierotipi addizionali; la rilevanza clinica di tale osservazione è sconosciuta.

#### Risposte dopo la dose di richiamo a seguito delle serie primarie a due dosi ed a tre dosi nei neonati

Dopo la dose di richiamo, la concentrazione anticorpale è aumentata rispetto al livello precedente il richiamo stesso per tutti i 13 sierotipi. Per 12 sierotipi le concentrazioni anticorpali dopo la dose di richiamo sono state più alte rispetto a quelle raggiunte dopo la serie primaria infantile. Queste osservazioni sono coerenti con una stimolazione adeguata (induzione di una memoria immunologica). La risposta immunitaria dopo la dose di richiamo per il sierotipo 3, non è aumentata oltre i livelli osservati dopo la serie di vaccinazione infantile; la rilevanza clinica di questa osservazione riguardo l'induzione della memoria immunitaria per il sierotipo 3 non è nota.

Le risposte anticorpali in seguito alla dose di richiamo dopo la serie primaria infantile, sia di due che di tre dosi, sono state paragonabili per tutti i 13 sierotipi del vaccino.

Per i bambini di età compresa tra i 7 mesi ed i 5 anni programmi vaccinali appropriati di recupero (come descritto nel paragrafo 4.2) portano a livelli di risposta anticorpale IgG anti-capsulare polisaccaridico per ognuno dei 13 sierotipi, almeno paragonabili a quelli della serie primaria a tre dosi nei bambini.

La persistenza degli anticorpi e la memoria immunologica sono state valutate in uno studio condotto su bambini sani che avevano ricevuto una singola dose di Prevenar 13 almeno 2 anni dopo che erano stati in precedenza immunizzati con 4 dosi di Prevenar, o con una serie infantile a tre dosi di Prevenar seguita da Prevenar 13 a 12 mesi di età, o con 4 dosi di Prevenar 13.

La dose singola di Prevenar 13, nei bambini di approssimativamente di 3,4 anni di età, indipendentemente dalla precedente storia di vaccinazioni con Prevenar o Prevenar 13, ha indotto una robusta risposta anticorpale sia per i 7 sierotipi comuni che per i 6 sierotipi addizionali, .

Dall'introduzione di Prevenar 7-valente, nel 2000, i dati sulla sorveglianza della patologia pneumococcica non hanno mostrato che l'immunità indotta da Prevenar nei bambini sia diminuita nel tempo.

#### Neonati pretermine

La sicurezza e l'immunogenicità di Prevenar 13 somministrato a 2, 3, 4 e 12 mesi sono state valutate in circa 100 neonati prematuri (età gestazionale media 31 settimane; intervallo da 26 a 36 settimane) e confrontate con circa 100 neonati nati a termine (età gestazionale media 39 settimane; intervallo da 37 a 42 settimane).

Le risposte immunitarie nei neonati prematuri e nei neonati a termine sono state confrontate usando la proporzione di soggetti che ha raggiunto una concentrazione di anticorpi IgG leganti il polisaccaride pneumococcico  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mese dopo la serie infantile, l'approccio usato per i confronti sull'immunogenicità fra Prevenar 13 e Prevenar in base alle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Oltre l'85% ha raggiunto una concentrazione di anticorpi IgG leganti il polisaccaride pneumococcico  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  1 mese dopo la serie infantile, eccetto per i sierotipi 5 (71,7%), 6A (82,7%) e 6B (72,7%) nel gruppo pretermine. Per questi 3 sierotipi, la proporzione di soggetti che rispondono tra i neonati pretermine era significativamente inferiore rispetto ai neonati a termine. Circa un mese dopo la dose somministrata dopo l'anno di età, la proporzione di soggetti in ciascun gruppo che raggiungeva la stessa soglia di concentrazione anticorpale era  $> 97\%$ , eccetto per il sierotipo 3 (71% nei neonati pretermine e 79% nei neonati a termine). Non è noto se la memoria immunologica di tutti i sierotipi sia indotta nei neonati pretermine. In generale, le GMC di IgG sierotipo-specifiche erano inferiori per i neonati pretermine rispetto ai neonati a termine.

Dopo la serie neonatale, le GMT di OPA erano simili nei neonati pretermine, rispetto a quelli a termine per il sierotipo 5, che era più basso nei neonati pretermine. Le GMT di OPA dopo la dose nei bambini più piccoli rispetto a quelle dopo la serie infantile erano simili o più basse per 4 sierotipi (4, 14, 18C e 19F) ed erano più elevate, in maniera statisticamente significativa, per 6 sierotipi su 13 (1, 3, 5, 7F, 9V e 19A) nei neonati pretermine rispetto a 10 sierotipi su 13 (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A e 23F) nei neonati a termine.

#### Bambini piccoli (12 -59 mesi) completamente immunizzati con Prevenar (7-valente)

A seguito della somministrazione di una dose singola di Prevenar 13 in bambini (12 -59 mesi) che sono considerati completamente immunizzati con Prevenar (7-valente) (serie primaria a 2 o 3 dosi più dose di richiamo), la proporzione che raggiungeva i livelli sierici di IgG  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  e titoli OPA  $\geq 1:8$  era almeno il 90%. Comunque, 3 (i sierotipi 1, 5 e 6A) dei 6 sierotipi addizionali mostravano una minor GMC di IgG e GMT di OPA se confrontato con bambini che avevano ricevuto almeno una vaccinazione precedente con Prevenar 13. La rilevanza clinica delle minori GMC e GMT è sconosciuta.

#### Bambini non vaccinati (12-23 mesi)

Studi su bambini non vaccinati (12 -23 mesi) con Prevenar (7-valente) hanno dimostrato che erano richieste 2 dosi per raggiungere le concentrazioni sieriche di IgG per i sierotipi 6B e 23F simili a quelle indotte da una serie infantile a tre dosi.

## Bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni

In uno studio in aperto condotto su 592 bambini e adolescenti sani, compresi alcuni con asma (17,4%) che potrebbero essere predisposti all'infezione pneumococcica, Prevenar 13 ha indotto risposte immunitarie a tutti i 13 sierotipi. Una singola dose di Prevenar 13 è stata somministrata a bambini di età compresa tra 5 e 10 anni, vaccinati in precedenza con almeno 1 dose di Prevenar, e a bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni a cui non era mai stato somministrato un vaccino pneumococcico.

Sia nei bambini di età compresa tra 5 e 10 anni che nei bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni, la risposta immunitaria a Prevenar 13 non era inferiore a Prevenar per i 7 sierotipi comuni e a Prevenar 13 per i 6 sierotipi aggiuntivi rispetto alla risposta immunitaria misurata in termini di IgG sierica dopo la quarta dose in neonati vaccinati a 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età.

Nei bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni, gli OPA GMT 1 mese dopo la vaccinazione non erano inferiori agli OPA GMT nella fascia di età tra 5 e 10 anni per 12 dei 13 sierotipi (eccetto il sierotipo 3).

## Risposta immunitaria a seguito della somministrazione sottocutanea

La somministrazione sottocutanea di Prevenar 13 è stata valutata in uno studio non comparativo in 185 neonati e bambini giapponesi sani che hanno ricevuto quattro dosi a 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età. Lo studio ha dimostrato che sicurezza e immunogenicità erano generalmente paragonabili alle osservazioni fatte negli studi di somministrazione intramuscolare.

## Efficacia di Prevenar 13

### *Malattia pneumococcica invasiva*

I dati pubblicati dal Public Health England hanno mostrato che, quattro anni dopo l'introduzione di Prevenar come serie primaria a due dosi nei neonati più dose di richiamo nel secondo anno di vita con una copertura vaccinale del 94%, in Inghilterra e in Galles c'è stata una riduzione del 98% (IC al 95%: 95-99) della malattia causata dai 7 sierotipi del vaccino. Successivamente, quattro anni dopo il passaggio a Prevenar 13, l'ulteriore riduzione dell'incidenza di IPD dovuta ai 7 sierotipi presenti in Prevenar 13 è risultata compresa tra il 76% nei bambini al di sotto dei 2 anni di età e il 91% nei bambini tra 5 e 14 anni. La Tabella 2 mostra le riduzioni specifiche per sierotipo per ognuno dei 5 sierotipi aggiuntivi di Prevenar 13 (non è stato osservato alcun caso di IPD per il sierotipo 5), suddivisi per gruppo di età: i valori sono compresi tra il 68% (sierotipo 3) e il 100% (sierotipo 6A) nei bambini di età inferiore a 5 anni. Riduzioni significative dell'incidenza sono state osservate anche nei gruppi di età più avanzata che non erano stati vaccinati con Prevenar 13 (effetto indiretto).

**Tabella 2: numero di casi specifico per sierotipo e riduzioni dell'incidenza di IPD nel 2013/14 rispetto al 2008/09-2009/10 (2008/10) in base all'età in Inghilterra e in Galles**

|   | <5 anni di età       |                      |   | Tra 5 e 64 anni di età |                      |   | ≥65 anni di età      |                      |   |
|---|----------------------|----------------------|---|------------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|
|   | 2008-10 <sup>§</sup> | 2013/14 <sup>§</sup> | Riduzione dell'incidenza % (IC al 95%*) | 2008-10 <sup>§</sup>   | 2013/14 <sup>§</sup> | Riduzione dell'incidenza % (IC al 95%*) | 2008-10 <sup>§</sup> | 2013/14 <sup>§</sup> | Riduzione dell'incidenza % (IC al 95%*) |
| <b>Sierotipi aggiuntivi coperti da Prevenar 13</b>  |                      |                      |   |                        |                      |   |                      |                      |   |
| <b>1</b>  | 59 (54)              | 5 (5)                | 91% (98%-68%)**                         | 458 (382)              | 77 (71)              | 83% (88%-74%)**                         | 102 (89)             | 13 (13)              | 87% (94%-72%)**                         |
| <b>3</b>  | 26 (24)              | 8 (8)                | 68% (89%-6%)                            | 178 (148)              | 73 (68)              | 59% (72%-38%)**                         | 256 (224)            | 143 (146)            | 44% (57%-27%)**                         |
| <b>6A</b>   | 10 (9)               | 0 (0)                | 100% (100%-62%)**                       | 53 (44)                | 5 (5)                | 90% (97%-56%)**                         | 94 (82)              | 5 (5)                | 95% (99%-81%)**                         |
| <b>7F</b>   | 90 (82)              | 8 (8)                | 91% (97%-74%)**                         | 430 (361)              | 160 (148)            | 63% (71%-50%)**                         | 173 (152)            | 75 (77)              | 56% (70%-37%)**                         |
| <b>19A</b>  | 85 (77)              | 7 (7)                | 91% (97%-75%)**                         | 225 (191)              | 104 (97)             | 54% (65%-32%)**                         | 279 (246)            | 97 (99)              | 65% (75%-53%)**                         |
| <sup>§</sup> Corretta per proporzione dei campioni sierotipizzati, età mancante, denominatore rispetto al 2009/10 e per la tendenza nella malattia pneumococcica invasiva totale fino al 2009/10 (dopo tale data non è stata applicata nessuna correzione della tendenza).<br><sup>*</sup> IC al 95% inflazionato da un intervallo di Poisson basato sulla sovradisersione di 2,1 osservata dalla modellizzazione di tutti i dati relativi alla IPD prima di Prevenar nel 2005-06.<br><sup>**</sup> p<0,005 per coprire 6A dove p=0,002 |                      |                      |   |                        |                      |   |                      |                      |   |

#### Otite media (OM)

In uno studio pubblicato, condotto in Israele, che prevedeva la somministrazione di una serie primaria a 2 dosi più dose di richiamo nel secondo anno di vita, l'impatto di Prevenar 13 sull'OM è stato documentato tramite un sistema di sorveglianza attiva basato sulla popolazione in Israele, con coltura del fluido dell'orecchio medio tramite timpanocentesi, in bambini al di sotto dei 2 anni di età con OM.

In seguito all'introduzione di Prevenar, e successivamente di Prevenar 13, si è verificato un declino dell'incidenza da 2,1 a 0,1 casi per 1000 bambini (95%) per i sierotipi di Prevenar e per il sierotipo 6A, e un declino dell'incidenza da 0,9 a 0,1 casi per 1000 bambini (89%) per i sierotipi aggiuntivi di Prevenar 13: 1, 3, 5, 7F e 19A.

Si è verificato un declino dell'incidenza annuale complessiva dell'OM da 9,6 a 2,1 casi per 1000 bambini (78%) tra luglio 2004 (prima dell'introduzione di Prevenar) e giugno 2013 (dopo l'introduzione di Prevenar 13).

#### Polmonite

In uno studio multicentrico osservazionale condotto in Francia, che ha messo a confronto i periodi prima e dopo il passaggio da Prevenar a Prevenar 13, si è verificata una riduzione del 16% (da 2.060 a 1.725 casi) di tutti i casi di polmonite acquisita in comunità (community acquired pneumonia, CAP) nei reparti di medicina d'urgenza in bambini di età compresa tra 1 mese e 15 anni.

Le riduzioni sono state del 53% (da 2060 a 1725 casi) (p<0,001) per i casi di CAP con versamento pleurico e del 63% (da 64 a 24 casi) (p<0,001) per i casi di CAP da pneumococco confermati micro



biologicamente. Nel secondo anno dopo l'introduzione di Prevenar 13 il numero totale dei casi di CAP dovuti ai 6 sierotipi del vaccino aggiuntivi in Prevenar 13 si è ridotto da 27 a 7 isolati (74%).

La diminuzione dei casi di polmonite di qualsiasi origine è stata maggiore nei gruppi di vaccinati di giovane età con una diminuzione del 31,8% (da 757 a 516 casi) e del 16,6% (da 833 a 695 casi) in tutti nei gruppi di età <2 anni e tra i 2 e i 5 anni, rispettivamente. L'incidenza nei gruppi di bambini età maggiore, predominantemente non-vaccinati (>5 anni) non è cambiata durante la durata dello studio.

In un sistema di sorveglianza in corso (dal 2004 al 2013) che ha lo scopo di documentare l'impatto di Prevenar e successivamente di Prevenar 13 sulla CAP nei bambini di età inferiore a 5 anni nel sud di Israele utilizzando una serie primaria a 2 dosi con una dose di richiamo nel secondo anno di vita, è stata osservata una riduzione del 68% (IC del 95%: 73-61) nelle visite di pazienti ambulatoriali e del 32% (IC del 95%: 39-22) nelle ospedalizzazioni per CAP alveolare successivamente all'introduzione di Prevenar 13 rispetto al periodo precedente all'introduzione di Prevenar.

#### Effetto sullo stato di portatore nasofaringeo

In uno studio di sorveglianza in Francia condotto su bambini affetti da otite media acuta, sono stati valutati i cambiamenti dello stato di portatore nasofaringeo dei sierotipi pneumococcici dopo l'introduzione di Prevenar (7-valente) e successivamente di Prevenar 13. Prevenar 13 ha significativamente ridotto lo stato di portatore dei 6 sierotipi addizionali combinati (e del sierotipo 6C) e dei sierotipi individuali 6C, 7F, 19A se confrontato con Prevenar. Una riduzione è stata notata anche per il sierotipo 3 (2,5% vs 1,1%; p=0.1). Non è stato osservato stato di portatore dei sierotipi 1 e 5.

L'effetto della vaccinazione pneumococcica coniugata sullo stato di portatore nasofaringeo è stato studiato in uno studio a doppio cieco randomizzato in cui i neonati hanno ricevuto Prevenar 13 o Prevenar (7-valente) a 2, 4, 6 e 12 mesi di età in Israele. Prevenar 13 riduceva significativamente lo stato di portatore dei 6 sierotipi addizionali combinati (e del sierotipo 6C) e dei sierotipi individuali 1, 6A, 6C, 7F, 19A se confrontato con Prevenar. Non si osservava riduzione per il sierotipo 3 e per il sierotipo 5 la colonizzazione era troppo infrequente per poterne valutare un impatto. Per 6 dei rimanenti 7 sierotipi comuni, sono state osservate percentuali di acquisizione NP simili in entrambi i gruppi vaccinali; per il sierotipo 19F è stata osservata una significativa riduzione.

In questo studio sono state documentate riduzioni dei sierotipi 19A, 19F e 6A di *S. pneumoniae* non sensibili ad una serie di antibiotici. Le riduzioni sono comprese tra il 34% ed il 62% in base al sierotipo ed al tipo di antibiotico.

#### Efficacia protettiva di Prevenar (vaccino 7-valente) in neonati e bambini

L'efficacia di Prevenar 7-valente è stata valutata in due studi maggiori – lo studio Northern California Kaiser Permanente (NCKP) e lo studio Finnish Otitis Media (FinOM). Entrambi gli studi erano randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, nei quali i bambini erano randomizzati per ricevere Prevenar o il vaccino di controllo (NCKP, vaccino meningococcico sierogruppo C CRM-coniugato [MnCC]; FinOM, vaccino epatite B) in una serie di quattro dosi a 2, 4, 6 e 12-15 mesi d'età. I risultati di efficacia ottenuti da tali studi (per la malattia pneumococcica invasiva, la polmonite e l'otite media acuta) sono elencati qui di seguito (Tabella 3).

| <b>Tabella 3: Riassunto dell'efficacia di Prevenar 7-valente<sup>1</sup></b> |          |                       |               |
|--|----------|-----------------------|---------------|
| <b>Test</b>  | <b>N</b> | <b>VE<sup>2</sup></b> | <b>95% CI</b> |
| NCKP: <sup>IPD</sup> da sierotipo del vaccino                                | 30,258   | 97%                   | 85, 100       |
| NCKP: Polmonite clinica con radiografia toracica anormale                    | 23,746   | 35%                   | 4,56          |
| NCKP: Otite Media Acuta (OMA) <sup>4</sup>                                   | 23,746   |                       |               |
| Episodi Totali   |          | 7%                    | 4,10          |
| OMA Recidività (3 episodi in 6 mesi, o 4 episodi in 1 anno)                  |          | 9%                    | 3,15          |
| OMA Recidività (5 episodi in 6 mesi, o 6 episodi in 1 anno)                  |          | 23%                   | 7,36          |
| Posizionamento di tubo timpanostomico  |          | 20%                   | 2,35          |
| FinOM: AOM   | 1,662    |                       |               |
| Episodi totali   |          | 6%                    | -4, 16        |
| Tutte le OMA pneumococciche  |          | 34%                   | 21, 45        |
| OMA da sierotipo del vaccino   |          | 57%                   | 44, 67        |
| <sup>1</sup> Per protocollo  |          |                       |               |
| <sup>2</sup> Efficacia del vaccino   |          |                       |               |
| <sup>3</sup> Ottobre 1995-20 Aprile 1999                                     |          |                       |               |
| <sup>4</sup> Ottobre 1995-30 Aprile 1998                                     |          |                       |               |

#### L'efficacia protettiva di Prevenar (vaccino 7-valente)

L'efficacia (effetto diretto e indiretto) di Prevenar 7-valente contro le malattie da pneumococco è stata valutata durante i programmi di immunizzazione nella serie primaria infantile sia a tre-dosi che a due-dosi, ciascuna con dose di richiamo (Tabella 4). In seguito all'uso diffuso di Prevenar, l'incidenza di IPD è stata consistentemente e sostanzialmente ridotta.

Usando il metodo di screening, l'efficacia specifica per sierotipo valutata per 2 dosi somministrate al di sotto dell'anno di età nel Regno Unito era pari al 66% (-29, 91 %) e al 100% (25, 100%) per i sierotipi 6B e 23F, rispettivamente.

| <b>Tabella 4: Riassunto di efficacia di Prevenar 7-valente per la patologia invasiva pneumococcica</b>   |  |  |                            |
|--|--|--|----------------------------|
| <b>Paese (anno di introduzione)</b>  | <b>Programma d'immunizzazione raccomandato</b> | <b>Riduzione della patologia, %</b>  | <b>IC 95%</b>              |
| Regno Unito (Inghilterra & Galles) <sup>1</sup> (2006)   | 2, 4, + 13 mesi                                | <u>Sierotipi del vaccino:</u><br>Due dosi al di sotto di un anno di età: 85%   | 49, 95%                    |
| USA (2000)   | 2, 4, 6, +12 - 15 mesi                         |  |                            |
| Bambini < 5 <sup>2</sup>   |  | Sierotipi del vaccino: 98%<br>Tutti i sierotipi: 77%   | 97, 99%<br>73, 79%         |
| Adulti ≥ 65 <sup>3</sup>   |  | Sierotipi del vaccino: 76%<br>Tutti i sierotipi: 38%   | NA<br>NA                   |
| Canada (Quebec) <sup>4</sup> (2004)  | 2, 4, + 12 mesi                                | Tutti i sierotipi: 73%<br><u>Sierotipi del vaccino:</u><br>Serie infantile a due dosi: 99%<br>Programma completo: 100% | NA<br>92, 100%<br>82, 100% |
| <sup>1</sup> Bambini < 2 anni di età. Efficacia del vaccino calcolata da giugno 2008 (metodo Broome).  |  |  |                            |
| <sup>2</sup> Dati del 2005.  |  |  |                            |
| <sup>3</sup> Dati del 2004.  |  |  |                            |
| <sup>4</sup> Bambini < 5 anni di età. Da gennaio 2005 a dicembre 2007. Non è ancora disponibile l'efficacia totale per il programma di immunizzazione di routine 2+1 |  |  |                            |

## Otite media acuta

L'efficacia di Prevenar nella serie di immunizzazione 3+1 è stata anche osservata contro otite media acuta e polmonite a partire dalla sua introduzione nel programma di immunizzazione nazionale. In una valutazione retrospettiva di un database di un'importante assicurazione statunitense, risulta che, per i bambini di età inferiore ai 2 anni le visite per OMA sono state ridotte del 42,7% (95 % CI, 42,4-43,1 %) e le prescrizioni per OMA ridotte del 41,9%, rispetto al valore basale precedente all'introduzione di Prevenar (2004 vs 1997-99). In un'analisi simile, l'ospedalizzazione e le visite ambulatoriali per le polmoniti di qualunque origine furono ridotte del 52,4% e del 41,1%, rispettivamente. Per gli eventi specificatamente identificati come polmoniti pneumococciche, la riduzione osservata nell'ospedalizzazione e nella frequenza delle visite ambulatoriali furono del 57,6% e del 46,9% rispettivamente, nei bambini di età inferiore ai 2 anni, rispetto al valore basale precedente all'introduzione di Prevenar (2004 vs 1997-99). Mentre il rapporto diretto causa-effetto non può essere estrapolato dalle analisi osservazionali di questo tipo, questi risultati suggeriscono che Prevenar svolge un ruolo importante nel ridurre la patologia mucosale (OMA e polmonite) nella popolazione definita.

### Studio di efficacia in adulti di 65 anni di età e oltre

L'efficacia verso le CAP pneumococciche e le IPD da sierotipo del vaccino (vaccine-type, VT) è stata valutata in uno studio su vasta scala, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults, CAPiTA) nei Paesi Bassi. 84.496 soggetti, di 65 anni di età ed oltre hanno ricevuto una singola vaccinazione di Prevenar 13 o di placebo in una randomizzazione 1:1.

Nello studio CAPiTA sono stati arruolati volontari di  $\geq 65$  anni di età, le cui caratteristiche demografiche e sanitarie potrebbero differire da quelle degli individui che richiedono la vaccinazione.

Al primo episodio di ricovero, le radiografie del torace confermavano la presenza di polmonite in circa il 2% di questa popolazione (n=1.814 soggetti) tra cui 329 casi venivano confermati come CAP pneumococcica e 182 casi erano CAP pneumococcica VT nelle popolazioni per protocollo e intent to treat modificata (mITT). Per l'endpoint primario (popolazione per protocollo), c'erano 139 (49 Prevenar 13: 90 placebo) primi episodi di VT-CAP, con un'efficacia del 45,56% (95,2% IC, 21,82-62,49; p=0,0006).

L'efficacia è stata dimostrata anche per i due endpoint secondari nella popolazione per protocollo. Per l'endpoint secondario della CAP pneumococcica non batteriemica/non invasiva (NB/NI), c'erano 93 (33 Prevenar 13: 60 placebo) primi episodi di CAP pneumococcica NB/NI VT, con un'efficacia del 45,0% (95,2% IC, 14,21-65,31; p=0,0067). Per l'endpoint secondario dell'IDP c'erano 35 (7 Prevenar 13: 28 placebo) primi episodi di VT-IPD, con un'efficacia del 75,00% (95,2% IC, 41,06-90,87; p=0,0005).

La durata dell'efficacia protettiva nei riguardi di un primo episodio di CAP pneumococcica VT, di CAP pneumococcica NB/NI VT e di VT-IPD si è prolungata per i 4 anni dello studio.

Il disegno dello studio non mirava a dimostrare l'efficacia nei sottogruppi e il numero di soggetti di  $\geq 85$  anni di età non era sufficiente a dimostrare l'efficacia in questa fascia di età.

### Studi di immunogenicità in adulti di età $\geq$ di 18 anni e anziani

Negli adulti, non è stata definita una soglia di concentrazione di anticorpi leganti IgG per il polisaccaride pneumococcico anticorpo-specifico, che sia associato a protezione. In tutti gli studi clinici pivotal, il titolo dell'opsonofagocitosi sierotipo specifico è stato utilizzato come surrogato per determinare la potenziale efficacia contro la malattia pneumococcica invasiva e la polmonite. È stata calcolata la media geometrica dei titoli di OPA (GMT) misurata 1 mese dopo ogni vaccinazione. I titoli OPA sono espressi come il reciproco della più alta diluizione sierica che riduce la sopravvivenza dei pneumococchi di almeno il 50%.

Studi pivotal per il Prevenar 13 sono stati disegnati per dimostrare che le risposte funzionali anticorpali OPA per i 13 sierotipi sono non inferiori, e per alcuni sierotipi superiori, rispetto ai 12 sierotipi in comune con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente autorizzato [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] un mese dopo la somministrazione del vaccino. La risposta al sierotipo 6A, che è unica per Prevenar 13, è stata valutata mediante la dimostrazione di un aumento di 4 volte del titolo dell'OPA specifico al di sopra dei livelli di pre-immunizzazione.

Sono stati condotti cinque studi clinici in Europa e in USA per valutare l'immunogenicità di Prevenar 13 in gruppi di età diversa compresa tra i 18 e i 95 anni. Studi clinici con Prevenar 13 attualmente forniscono dati di immunogenicità negli adulti di 18 anni di età e oltre, inclusi adulti di 65 anni di età precedentemente vaccinati con una o più dosi del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, 5 anni prima dell'arruolamento. Ciascuno studio include adulti sani e adulti immunocompetenti con stabili condizioni sottostanti note per predisporre gli individui a infezioni pneumococciche (es.: patologia cardiovascolare cronica, patologia polmonare cronica incluso l'asma, disordini renali, diabete mellito, patologia epatica cronica incluse le patologie epatiche da alcool), e adulti con fattori di rischio quali fumo e abuso di alcool.

L'immunogenicità e la sicurezza di Prevenar 13 è stata dimostrata negli adulti di 18 anni di età e oltre compresi quelli precedentemente vaccinati con un vaccino pneumococcico polisaccaridico.

#### *Adulti non vaccinati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente*

In uno studio comparativo testa a testa, condotto su adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni, i pazienti hanno ricevuto una singola dose di Prevenar 13 o del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Nello stesso studio un altro gruppo di adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni e un altro gruppo di adulti di età compresa tra 18 e 49 anni hanno ricevuto una singola dose di Prevenar 13.

In Tabella 5 sono confrontate le OPA GMT, 1 mese dopo la somministrazione, nel gruppo di età compresa tra i 60 e 64 anni ai quali è stata somministrata una singola dose di Prevenar 13 o del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, e nel gruppo di età compresa tra i 50 e 59 anni ai quali è stata somministrata una singola dose di Prevenar 13.

| <b>Tabella 5: OPA GMT in adulti di 60-64 anni ai quali è stata somministrato Prevenar 13 o il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) e in adulti di 50-59 anni ai quali è stato somministrato Prevenar 13 <sup>a,b,c</sup></b> |   |   |  |  |              |  |               |
|---|---|---|--|--|--------------|--|---------------|
|   | <b>Prevenar 13<br/>50-59 anni<br/>N=350-384</b> | <b>Prevenar 13<br/>60-64 anni<br/>N=359-404</b> | <b>PPSV23<br/>60-64 anni<br/>N=367-402</b> | <b>Prevenar 13<br/>50-59 su<br/>60-64 anni</b> |              | <b>Prevenar 13 su<br/>PPSV23,<br/>60-64 anni</b> |               |
| <b>Sierotipi</b>  | GMT   | GMT   | GMT  | GMR  | (95% CI)     | GMR  | (95% CI)      |
| 1   | 200   | 146   | 104  | 1,4  | (1,08; 1,73) | 1,4  | (1,10; 1,78)  |
| 3   | 91  | 93  | 85   | 1,0  | (0,81; 1,19) | 1,1  | (0,90; 1,32)  |
| 4   | 2833  | 2062  | 1295                                       | 1,4  | (1,07; 1,77) | 1,6  | (1,19; 2,13)  |
| 5   | 269   | 199   | 162  | 1,4  | (1,01; 1,80) | 1,2  | (0,93; 1,62)  |
| 6A <sup>†</sup>   | 4328  | 2593  | 213  | 1,7  | (1,30; 2,15) | 12,1   | (8,63; 17,08) |
| 6B  | 3212  | 1984  | 788  | 1,6  | (1,24; 2,12) | 2,5  | (1,82; 3,48)  |
| 7F  | 1520  | 1120  | 405  | 1,4  | (1,03; 1,79) | 2,8  | (1,98; 3,87)  |
| 9V  | 1726  | 1164  | 407  | 1,5  | (1,11; 1,98) | 2,9  | (2,00; 4,08)  |
| 14  | 957   | 612   | 692  | 1,6  | (1,16; 2,12) | 0,9  | (0,64; 1,21)  |
| 18C   | 1939  | 1726  | 925  | 1,1  | (0,86; 1,47) | 1,9  | (1,39; 2,51)  |
| 19A   | 956   | 682   | 352  | 1,4  | (1,16; 1,69) | 1,9  | (1,56; 2,41)  |
| 19F   | 599   | 517   | 539  | 1,2  | (0,87; 1,54) | 1,0  | (0,72; 1,28)  |
| 23F   | 494   | 375   | 72   | 1,3  | (0,94; 1,84) | 5,2  | (3,67; 7,33)  |

<sup>a</sup> La non-inferiorità è stata definita come il limite più basso dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 0,5.

<sup>b</sup> Risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo

di confidenza (IC) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 1.  
° Per il sierotipo 6A<sup>†</sup>, unico per Prevenar 13, una risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 2.

Negli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni gli OPA GMTs di Prevenar 13 erano non-inferiori agli OPA GMTs ricavati dal vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente per i dodici sierotipi comuni a entrambi i vaccini. Per 9 sierotipi, i titoli degli OPA sono stati dimostrati essere maggiori con significatività statistica nei pazienti trattati con Prevenar 13.

Negli adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni gli OPA GMT per tutti i 13 sierotipi di Prevenar 13 erano non-inferiori alle risposte negli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni. Per 9 sierotipi, la risposta immunitaria era correlata all'età, con il gruppo di adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni che ha mostrato risposte maggiori con significatività statistica rispetto agli adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

In tutti gli adulti di età  $\geq 50$  anni che hanno ricevuto una dose singola di Prevenar 13, i titoli di OPA per il sierotipo 6A erano significativamente maggiori che negli adulti di età  $\geq 60$  anni che hanno ricevuto una dose singola di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Un anno dopo la vaccinazione con Prevenar 13 titoli di OPA sono diminuiti rispetto ad un mese dopo la vaccinazione, comunque, i titoli di OPA per tutti i sierotipi sono rimasti superiori ai livelli basali:

|  | Livelli OPA GMT basali | Livelli OPA GMT un anno dopo<br>Prevenar 13 |
|--|------------------------|---|
| Adulti di età compresa tra i 50 e i 59 anni non vaccinati precedentemente con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente | 5 - 45                 | 20 - 1234                                   |
| Adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni non vaccinati precedentemente con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente | 5 - 37                 | 19 - 733                                    |

La Tabella 6 mostra OPA GMT 1 mese dopo una singola dose di Prevenar 13 in pazienti di età compresa tra i 18 e i 49 anni rispetto a pazienti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

| <b>Tabella 6 OPA GMT in adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni e tra i 60 e i 64 anni ai quali è stato somministrato Prevenar 13<sup>a,b</sup></b> |                                 |                                 |   |                        |
|---|---------------------------------|---------------------------------|---|------------------------|
|   | <b>18-49 anni<br/>N=836-866</b> | <b>60-64 anni<br/>N=359-404</b> | <b>18-49 anni<br/>rispetto a<br/>60-64 anni</b> |                        |
| <b>Sierotipo</b>  | GMT <sup>b</sup>                | GMT <sup>b</sup>                | GMR   | (95% CI <sup>c</sup> ) |
| 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)           |

<sup>a</sup> La non-inferiorità è stata definita come il limite più basso dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 0,5.

<sup>b</sup> Risposta maggiore staticamente significativa definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 1.

Gli intervalli di confidenza (CI) per il rapporto sono retro-trasformazioni di un intervallo di confidenza basato sulla distribuzione t di Student per la differenza media dei logaritmi delle misure.

Negli adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni OPA GMT per tutti i 13 sierotipi di Prevenar 13 erano non-inferiori alle risposte a Prevenar 13 osservate in adulti di età compresa tra i 60 e i 64 anni.

Un anno dopo la vaccinazione con Prevenar 13 i titoli di OPA erano diminuiti rispetto a un mese dopo la vaccinazione, tuttavia rimanevano più alti per tutti i sierotipi rispetto ai livelli basali.

|  | <b>Livelli di OPA GMT al basale</b> | <b>Livelli di OPA GMT a 1 anno<br/>dalla vaccinazione con<br/>Prevenar 13</b> |
|--|-------------------------------------|---|
| Adulti di età compresa tra i 18 e i 49 anni non precedentemente vaccinati con vaccino polisaccaridico pneumococcico 23-valente | 5 - 186                             | 23 - 2948   |

#### *Adulti vaccinati precedentemente con il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente*

Le risposte immunitarie con Prevenar 13 e con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente sono state confrontate in uno studio testa a testa in adulti di età superiore o uguale a 70 anni, che avevano ricevuto una singola dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico almeno 5 anni prima lo studio di vaccinazione.

In Tabella 7 sono confrontate le OPA GMT, 1 mese dopo la somministrazione, negli adulti di età superiore o uguale a 70 anni, vaccinati con una singola dose di Prevenar 13 o di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

**Tabella 7 - OPA GMT in adulti di età uguale o superiore a 70 anni vaccinati con una singola dose di Prevenar 13 o del vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23)<sup>a,b,c</sup>**

| Sierotipi       | Prevenar 13<br>N=400-426 | PPSV23<br>N=395-445 | Prevenar OPA GMT relativo a<br>PPSV23 |               |
|-----------------|--------------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------|
|                 | OPA GMT                  | OPA GMT             | GMR                                   | (95% CI)      |
| 1               | 81                       | 55                  | 1,5                                   | (1,17; 1,88)  |
| 3               | 55                       | 49                  | 1,1                                   | (0,91; 1,35)  |
| 4               | 545                      | 203                 | 2,7                                   | (1,93; 3,74)  |
| 5               | 72                       | 36                  | 2,0                                   | (1,55; 2,63)  |
| 6A <sup>†</sup> | 903                      | 94                  | 9,6                                   | (7,00; 13,26) |
| 6B              | 1261                     | 417                 | 3,0                                   | (2,21; 4,13)  |
| 7F              | 245                      | 160                 | 1,5                                   | (1,07; 2,18)  |
| 9V              | 181                      | 90                  | 2,0                                   | (1,36; 2,97)  |
| 14              | 280                      | 285                 | 1,0                                   | (0,73; 1,33)  |
| 18C             | 907                      | 481                 | 1,9                                   | (1,42; 2,50)  |
| 19A             | 354                      | 200                 | 1,8                                   | (1,43; 2,20)  |
| 19F             | 333                      | 214                 | 1,6                                   | (1,17; 2,06)  |
| 23F             | 158                      | 43                  | 3,7                                   | (2,69; 5,09)  |

<sup>a</sup> La non-inferiorità è stata definita come il limite più basso dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 0,5.

<sup>b</sup> Risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 1.

<sup>c</sup> Per il sierotipo 6A<sup>†</sup>, unico per Prevenar 13, una risposta maggiore statisticamente significativa è stata definita come il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a 2 code per GMR maggiore di 2.

Negli adulti vaccinati con il vaccino pneumococcico polisaccaridico almeno 5 anni prima lo studio clinico, OPA GMT di Prevenar 13 erano non-inferiori alle risposte al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente per i dodici sierotipi in comune. Inoltre, in questo studio gli OPA di 10 su 12 sierotipi comuni si sono stati dimostrati maggiori con significatività statistica.

La risposta immunitaria al sierotipo 6A era maggiore con significatività statistica in seguito alla vaccinazione con Prevenar 13 rispetto a quella con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente.

Un anno dopo la vaccinazione con Prevenar 13 negli adulti di età uguale o superiore a 70 anni vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, almeno 5 anni prima di iniziare lo studio, i titoli OPA erano più bassi rispetto ad un mese dopo la vaccinazione, comunque, i titoli di OPA per tutti i sierotipi sono rimasti superiori ai livelli basali:

|   | Livelli OPA GMT basali | Livelli OPA GMT un anno dopo<br>Prevenar 13 |
|---|------------------------|---|
| Adulti di età uguale o superiore a 70 anni vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente almeno 5 anni prima | 9 - 122                | 18 - 381                                    |

#### Risposte immunitarie nelle popolazioni speciali

Gli individui con le condizioni descritte di seguito hanno un rischio maggiore di malattia pneumococcica. Non è nota la rilevanza clinica dei livelli anticorpali indotti da Prevenar 13 in queste popolazioni speciali.

### *Anemia a cellule falciformi*

È stato condotto uno studio in aperto a braccio singolo in Francia, Italia, Regno Unito, Stati Uniti, Libano, Egitto e Arabia Saudita con 2 dosi di Prevenar 13 somministrate a 6 mesi di distanza a 158 bambini e adolescenti di età compresa tra  $\geq 6$  e  $< 18$  anni affetti da anemia a cellule falciformi, precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente almeno 6 mesi prima dell'arruolamento. Dopo la prima vaccinazione, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda dose le risposte immunitarie erano paragonabili a quelle successive alla prima dose. Ad un anno dalla seconda dose, i livelli anticorpali misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA erano più elevati rispetto ai livelli precedenti alla prima dose di Prevenar 13, fatta eccezione per le GMC di IgG per i sierotipi 3 e 5 che erano numericamente simili.

### *Ulteriori dati sulla immunogenicità di Prevenar (7-valente): bambini con anemia a cellule falciformi*

L'immunogenicità di Prevenar è stata analizzata con uno studio multicentrico in aperto effettuato su 49 neonati affetti da anemia a cellule falciformi. I bambini furono vaccinati con Prevenar (a partire dai 2 mesi di età, 3 dosi con un intervallo di un mese tra una dose e l'altra) e 46 di questi bambini furono vaccinati anche con un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente all'età di 15-18 mesi. Dopo l'immunizzazione primaria, il 95,6% dei soggetti aveva livelli anticorpali di almeno 0,35  $\mu\text{g/ml}$  per tutti i sette sierotipi presenti in Prevenar. Dopo la vaccinazione polisaccaridica, un aumento significativo fu osservato nelle concentrazioni anticorpali contro i sette sierotipi, suggerendo che la memoria immunologica era ben radicata.

### *Infezione da HIV*

#### *Bambini e adulti non vaccinati in precedenza con un vaccino pneumococcico*

Bambini e adulti con infezione da HIV con  $\text{CD4} \geq 200$  cellule/ $\mu\text{l}$  (media 717,0 cellule/ $\mu\text{l}$ ), carica virale  $< 50.000$  copie/ml (media 2090,0 copie/ml), senza malattia in atto associata all'AIDS e non vaccinati in precedenza con un vaccino pneumococcico hanno ricevuto 3 dosi di Prevenar 13. Conformemente alle raccomandazioni generali, successivamente è stata somministrata una singola dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. I vaccini sono stati somministrati a intervalli di 1 mese. Le risposte immunitarie sono state valutate in 259-270 soggetti valutabili circa 1 mese dopo ciascuna dose di vaccino. Dopo la prima dose, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, che erano più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di Prevenar 13, le risposte immunitarie erano paragonabili o superiori a quelle successive alla prima dose.

#### *Adulti vaccinati in precedenza con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente*

Adulti con infezione da HIV di età  $\geq 18$  anni con  $\text{CD4} \geq 200$  cellule/ $\mu\text{l}$  (media 609,1 cellule/ $\mu\text{l}$ ) e carica virale  $< 50.000$  copie/ml (media 330,6 copie/ml), senza malattia in atto associata all'AIDS e precedentemente vaccinati con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente somministrato almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, hanno ricevuto 3 dosi di Prevenar 13, all'arruolamento, 6 mesi e 12 mesi dopo la prima dose di Prevenar 13. Le risposte immunitarie sono state valutate in 231-255 soggetti valutabili circa 1 mese dopo ciascuna dose di Prevenar 13. Dopo la prima dose, Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali, misurati mediante GMC di IgG e GMT di OPA, che erano più elevati in modo statisticamente significativo rispetto ai livelli precedenti alla vaccinazione. Dopo la seconda e la terza dose di Prevenar 13, le risposte immunitarie erano paragonabili o superiori a quelle successive alla prima dose. Nello studio, 162 soggetti avevano ricevuto in precedenza 1 dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, 143 soggetti in precedenza 2 dosi e 26 soggetti in precedenza più di 2 dosi di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. I soggetti a cui erano state somministrate due o più dosi precedenti di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente



mostravano una risposta immunitaria simile rispetto ai soggetti a cui era stata somministrata una sola dose precedente.

### *Trapianto di cellule staminali ematopoietiche*

Bambini e adulti con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) allogenico all'età di  $\geq 2$  anni con remissione ematologica completa della malattia di fondo o con remissione parziale molto buona in caso di linfoma o mieloma hanno ricevuto tre dosi di Prevenar 13 con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra. La prima dose è stata somministrata da 3 a 6 mesi dopo l'HSCT. Una quarta dose di Prevenar 13 (richiamo) è stata somministrata 6 mesi dopo la terza dose. Conformemente alle raccomandazioni generali, 1 mese dopo la quarta dose di Prevenar 13 è stata somministrata una singola dose di vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. Le risposte immunitarie misurate mediante GMC di IgG sono state valutate in 168-211 soggetti valutabili circa 1 mese dopo la vaccinazione. Prevenar 13 ha indotto livelli anticorpali più elevati dopo ogni dose dello stesso. Le risposte immunitarie dopo la quarta dose di Prevenar 13 sono risultate significativamente più elevate per tutti i sierotipi rispetto ai livelli dopo la terza dose. In questo studio non sono stati misurati i titoli anticorpali funzionali (titoli OPA).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Non pertinente.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dati non-clinici non hanno rilevato alcun rischio particolare per la specie umana, secondo studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dose singola o ripetute, tollerabilità locale, tossicità dello sviluppo e della riproduzione.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Acido succinico  
Polisorbato 80  
2-fenossietanolo  
Acqua per preparazioni iniettabili

Per l'adiuvante, vedere paragrafo 2.

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### Dopo il primo utilizzo:

Dopo l'apertura, il farmaco può essere conservato al massimo per 28 giorni a 2-8 °C. Tempi e condizioni di conservazione in uso differenti sono responsabilità dell'utilizzatore.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

2 ml (4 dosi da 0,5 ml) di sospensione per iniezione in un contenitore (vetro di Tipo I) con tappo grigio in gomma clorobutilica priva di lattice e sigillato da una linguetta a strappo in alluminio e da un cappuccio in polipropilene rimovibile.

Confezioni da 1, 5, 10, 25 e 50.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Durante la conservazione, può essere osservato un deposito bianco ed un sovranatante limpido. Questo non costituisce segno di deterioramento.

Il vaccino deve essere agitato accuratamente fino ad ottenere una sospensione bianca omogenea e deve essere ispezionato visivamente per qualsiasi elemento corpuscolare e/o variazione dell'aspetto fisico, prima della somministrazione. Non utilizzarlo se il contenuto appare diverso.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti scarto derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgio

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/590/012  
EU/1/09/590/013  
EU/1/09/590/014  
EU/1/09/590/015  
EU/1/09/590/016

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 9 dicembre 2009

Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2014

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE  
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc., a subsidiary of Pfizer Inc.  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
USA

Pfizer Ireland Pharmaceuticals  
Grange Castle Business Park  
Clondalkin  
Dublin 22  
Irlanda

Wyeth Pharmaceuticals Division of Wyeth Holdings LLC, a subsidiary of Pfizer Inc.  
4300 Oak Park  
Sanford, NC 27330  
USA

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Siringhe preriempite:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire P09 2NG  
Regno Unito

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgium

Flaconcini monodose:

Wyeth Pharmaceuticals  
New Lane  
Havant  
Hampshire PO9 2NG  
Regno Unito

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgio

Contenitori multidose:

Pfizer Manufacturing Belgium N.V.  
Rijksweg 12  
B-2870 Puurs  
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'Articolo 114 della Direttiva 2001/83/EC, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia Europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).