

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prevenar sospensione iniettabile
Vaccino pneumococcico saccaridico coniugato, adsorbito

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna dose da 0,5 ml contiene:

Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B*	4 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F*	2 microgrammi

*Coniugato alla proteina vettore CRM₁₉₇ ed adsorbito su fosfato di alluminio (0,5 mg)

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 contro la patologia (incluse sepsi, meningite, polmonite, batteriemia e otite media acuta), causata dai sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F dello *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini da 2 mesi fino a 5 anni d'età (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per il numero di dosi da somministrare nei diversi gruppi di età, vedere paragrafo 4.2.

L'uso di Prevenar deve essere valutato sulla base delle raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione l'impatto della patologia invasiva in differenti gruppi d'età, così come la variabilità dell'epidemiologia dei sierotipi nelle diverse aree geografiche (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per Prevenar, il programma d'immunizzazione deve basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

Neonati di età compresa tra 2 e 6 mesi:

La serie primaria infantile consiste di tre dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi e la prima somministrata generalmente al 2° mese di età. Una quarta dose è raccomandata durante il secondo anno di vita.

In alternativa, quando Prevenar è somministrato come parte di un programma di immunizzazione infantile di routine, può essere preso in considerazione un programma d'immunizzazione a due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dai 2 mesi di età, con una seconda dose ad almeno

due mesi di distanza dalla prima e la terza dose (richiamo) all'età di 11-15 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Bambini di età superiore e bambini precedentemente non vaccinati:

Bambini 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.

Bambini di età compresa tra 24 mesi e 5 anni: una dose singola.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo successiva a tale programma di vaccinazione.

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 piccoli.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o al tossoide difterico.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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.

Non somministrare Prevenar per via endovenosa.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), si deve considerare 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.

Prevenar non protegge dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* diversi da quelli inclusi nel vaccino, né da altri micro-organismi che causano patologia invasiva o otite media.

Questo vaccino non deve essere somministrato a neonati o bambini affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disordine della coagulazione che possa rappresentare controindicazione per l'iniezione intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio superi, in modo evidente, il rischio della somministrazione.

Anche se si può verificare qualche risposta anticorpale al tossoide difterico, l'immunizzazione con questo vaccino non sostituisce l'abituale immunizzazione difterica.

Per i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, è stato adottato un programma di vaccinazione a dose unica. Nei bambini di età superiore ai 24 mesi è stata osservata, rispetto ai neonati, una più alta incidenza di reazioni locali (vedere paragrafo 4.8).

I bambini con una risposta immunitaria compromessa, dovuta o all'impiego di una terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da HIV o ad altre cause, possono avere una risposta anticorpale ridotta all'immunizzazione attiva.

Dati limitati hanno dimostrato che Prevenar (serie primarie a tre dosi) induce una risposta immunologica 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 dati sulla sicurezza e l'immunogenicità non sono ancora disponibili per bambini appartenenti ad altri specifici gruppi ad elevato rischio per la patologia pneumococcica invasiva (es. bambini con altra disfunzione splenica congenita od acquisita, infetti da HIV, tumore maligno, sindrome nefrosica). La vaccinazione in gruppi ad elevato rischio deve essere valutata su base individuale.

Bambini di età inferiore ai 2 anni devono ricevere la serie vaccinale 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 ≥ 24 mesi 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 ≥ 24 mesi ad alto rischio, e già inizialmente vaccinati con Prevenar, devono ricevere il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. L'intervallo tra il vaccino pneumococcico coniugato (Prevenar) ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non deve essere inferiore alle 8 settimane. Non sono disponibili dati che indichino se la somministrazione di un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, in bambini inizialmente vaccinati con Prevenar e non, può causare una reazione iporesponsiva ad altre dosi di Prevenar.

Qualora Prevenar sia somministrato in concomitanza ai vaccini esavalenti (DTaP/Hib(PRPT)/IPV/HepB), il medico deve essere consapevole che i dati derivanti da studi clinici indicano che la frequenza di reazioni febbrili risulta più elevata in confronto a quella che si verifica a seguito di somministrazione dei vaccini esavalenti da soli. Tali reazioni sono state nella maggior parte dei casi moderate (inferiore o uguale a 39 °C) e transitorie (vedere paragrafo 4.8).

Un trattamento anti-piretico deve essere intrapreso secondo le linee guida terapeutiche locali.

Si raccomanda un trattamento profilattico antipiretico:

- in tutti i bambini che ricevono Prevenar contemporaneamente a vaccini della pertosse a cellule intere, a causa della più elevata incidenza di reazioni febbrili (vedere paragrafo 4.8).
- nei bambini con disturbi di natura epilettica o con una precedente anamnesi di convulsioni febbrili.

Come qualsiasi vaccino, Prevenar potrebbe non proteggere tutti gli individui vaccinati dalla patologia pneumococcica. Inoltre, per i sierotipi del vaccino, la protezione contro l'otite media è prevista sostanzialmente 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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Prevenar può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini pediatrici, in conformità con il programma di vaccinazione raccomandato. Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti d'iniezione diversi.

La risposta immunitaria alle abituali vaccinazioni pediatriche, somministrate contemporaneamente a Prevenar in differenti siti di iniezione, è stata valutata in 7 studi clinici controllati. La risposta anticorpale ai vaccini Hib coniugato con proteina tetanica (PRP-T), tetano ed Epatite B (HepB) è stata simile ai controlli. Per il vaccino coniugato Hib-CRM è stato osservato, nel gruppo dei neonati, un aumento della risposta anticorpale ad Hib e difterite. Alla dose di richiamo, è stata osservata una certa soppressione del livello anticorpale Hib, ma tutti i bambini mantenevano livelli protettivi. E' stata

osservata una riduzione non significativa della risposta all'antigene della pertosse così come al vaccino polio inattivato (IPV). Il significato clinico di queste interazioni non è noto. Risultati limitati, provenienti da studi in aperto, hanno mostrato per MMR e varicella una risposta accettabile.

I dati sulla somministrazione concomitante di Prevenar con Infanrix hexa (vaccino DTaP/Hib(PRP-T)/IPV/HepB) non hanno mostrato alcuna interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale verso ciascun singolo antigene, quando siano somministrati secondo un ciclo primario di 3 dosi.

Non sono attualmente disponibili dati sufficienti riguardo ad interferenze sulla somministrazione concomitante di altri vaccini esavalenti con Prevenar.

In uno studio clinico che confrontava la somministrazione separata con quella concomitante di Prevenar (tre dosi a 2- 3,5 e 6 mesi di età ed una dose di richiamo all'incirca a 12 mesi d'età) e Meningitec (vaccino meningococcico coniugato di gruppo C; due dosi a 2 e 6 mesi di età ed una dose di richiamo all'incirca a 12 mesi d'età) non è stata rilevata alcuna evidenza di interferenza immunitaria tra i due vaccini coniugati dopo le dosi della serie primaria o dopo la dose di richiamo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Prevenar non è indicato per l'utilizzo negli adulti. Non sono disponibili dati sull'uomo relativamente all'uso del vaccino durante la gravidanza e l'allattamento, né studi sulla riproduzione animale.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza del vaccino è stata valutata in diversi studi clinici controllati che hanno coinvolto più di 18.000 bambini sani (da 6 settimane fino a 18 mesi di età). La maggior parte dell'esperienza sulla sicurezza deriva da studi d'efficacia in cui 17.066 bambini hanno ricevuto 55.352 dosi di Prevenar. La sicurezza è stata valutata anche in bambini più grandi non vaccinati precedentemente.

In tutti gli studi, Prevenar è stato somministrato contemporaneamente ai vaccini raccomandati per l'infanzia. Tra le reazioni avverse più comunemente riportate, sono state le reazioni nel sito di iniezione e la febbre.

Nessun aumento consistente delle reazioni locali o sistemiche tra le dosi ripetute è stato osservato durante tutta la serie primaria o con la dose di richiamo, ad eccezione di una più alta incidenza di dolorabilità temporanea al tatto (36,5%) ed una dolorabilità al tatto che interferiva con il movimento degli arti (18,5%) che sono state viste con la dose di richiamo.

Nei bambini più grandi, che hanno ricevuto una dose singola di vaccino, è stata osservata una maggiore incidenza di reazioni locali rispetto a quelle precedentemente descritte nei neonati. Queste reazioni erano, principalmente di natura temporanea.

In uno studio post-registrativo, che ha coinvolto 115 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni dolorabilità al tatto era riportata nel 39,1% dei bambini; nel 15,7% dei bambini la dolorabilità al tatto interferiva con il movimento degli arti. Arrossamento era riportato nel 40,0% dei bambini ed indurimento era riportato nel 32,2% dei soggetti. Arrossamento o indurimento \geq a 2cm di diametro era riportato nel 22,6% e nel 13,9% dei bambini, rispettivamente.

Quando Prevenar è somministrato in concomitanza ai vaccini esavalenti (DTaP/Hib(PRP-T)/IPV/HepB) una febbre \geq 38 °C per dose è stata riportata nel 28,3% - 48,3% dei bambini del gruppo

che aveva ricevuto contemporaneamente Prevenar ed il vaccino esavalente in confronto al 15,6% - 23,4% del gruppo che aveva ricevuto il solo vaccino esavalente.

Una febbre maggiore di 39,5 °C, per dose, è stata osservata nello 0,6%- 2,8% dei bambini che avevano ricevuto Prevenar ed i vaccini esavalenti (vedere paragrafo 4.4).

La reattogenicità è stata più elevata nei bambini che ricevevano contemporaneamente vaccini della pertosse a cellule intere. In uno studio su 1.662 bambini, è stata riportata febbre ≥ 38 °C nel 41,2% dei bambini che avevano ricevuto Prevenar contemporaneamente a DTP, in confronto al 27,9% del gruppo di controllo. Nel 3,3% dei bambini è stata riportata febbre > 39 °C, in confronto all'1,2% del gruppo di controllo.

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici o nel corso dell'esperienza post-commercializzazione, sono elencate per tutti i gruppi di età, secondo la classificazione per sistemi e organi, e frequenza, nella seguente tabella.

La frequenza è definita come segue:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Molto rari ($< 1/10.000$).

Nell'ambito di ognuno dei gruppi classificati per frequenza, gli effetti indesiderati sono esposti in ordine decrescente di gravità.

Disordini del sistema ematico e linfatico:

Molto rari: Linfadenopatia localizzata nella regione del sito d'iniezione.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni d'ipersensibilità quali reazioni anafilattiche/anafilattoidi inclusi shock anafilattico, edema angioneurotico, broncospasmo, dispnea, edema facciale.

Disturbi del sistema nervoso:

Rari: Convulsioni comprese convulsioni febbrili.

Disturbi gastro-intestinali:

Molto comuni: Vomito, diarrea, diminuzione dell'appetito.

Disturbi del tessuto cutaneo e sottocutaneo:

Non comuni: Rash/orticaria.

Molto rari: Eritema multiforme.

Disturbi generali e nel sito di somministrazione:

Molto comuni: Reazioni nel sito di iniezione (es. eritema, indurimento/tumefazione, dolore/dolorabilità), febbre ≥ 38 °C, irritabilità, pianto, sonnolenza, sonno agitato.

Comuni: Tumefazione del sito di iniezione/indurimento ed eritema $\geq 2,4$ cm, dolorabilità che interferisce col movimento, febbre > 39 °C.

Rari: Episodio iporesponsivo ipototonico, reazioni di ipersensibilità nel sito di iniezione (es. dermatite, prurito, orticaria), vampate.

Apnea nei neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con Prevenar, inclusi casi di somministrazione di dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate e casi di dosi successive somministrate in tempi più ravvicinati di quanto raccomandato rispetto alla dose precedente. Nella maggior parte degli individui non sono stati riportati effetti indesiderati. In generale, le reazioni avverse riportate con il sovradosaggio sono state riportate anche con una dose singola raccomandata di Prevenar.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini pneumococcici, codice ATC: J07AL02

Immunogenicità

Aumenti significativi degli anticorpi (misurati con ELISA), sono stati notati a seguito della somministrazione a neonati della serie primaria a tre dosi di Prevenar e delle successive dosi di richiamo, per tutti i sierotipi del vaccino anche se le concentrazioni medie geometriche variavano tra i sette sierotipi. Prevenar ha anche mostrato di elicitare gli anticorpi funzionali (misurati con opsonofagocitosi) di tutti i sierotipi del vaccino a seguito della serie primaria. La persistenza a lungo termine degli anticorpi non è stata investigata né dopo la somministrazione della serie primaria più la dose di richiamo nei neonati, né dopo la somministrazione della dose singola d'immunizzazione nei bambini più grandi. La somministrazione di polisaccaridi pneumococcici non coniugati a 13 mesi d'età, dopo la serie primaria con Prevenar, ha elicitato una risposta anticorpale anamnesticca per i 7 sierotipi inclusi nel vaccino, indicando l'avvenuta stimolazione primaria.

L'immunogenicità di una serie primaria a due dosi nei neonati più la dose di richiamo a circa un anno d'età è stata documentata in diversi studi. La maggioranza dei dati ha indicato che un numero minore di neonati ha raggiunto concentrazioni anticorpali $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ (la concentrazione anticorpale di riferimento raccomandata dall'OMS)¹ rispetto ai sierotipi 6B e 23F dopo la serie primaria a due dosi, quando direttamente od indirettamente paragonate ad una serie primaria a tre dosi. Inoltre, le GMCs sono state più basse per gli anticorpi della maggior parte dei sierotipi dopo una serie a due dosi nei neonati rispetto a quelle ottenute dopo una serie a tre dosi nei neonati. Ad ogni modo, la risposta anticorpale alla dose di richiamo nei bambini a seguito della serie a due o tre dosi nei neonati, erano paragonabili per tutti i sette sierotipi del vaccino ed indicavano che entrambi i regimi di somministrazione per i neonati avevano elicitato una protezione vaccinale adeguata.

Un aumento significativo degli anticorpi (misurati con ELISA) a tutti i sierotipi del vaccino sono stati notati dopo la somministrazione di una dose singola di Prevenar a bambini di età compresa tra i 2 ed i 5 anni. Le concentrazioni anticorpali sono state simili a quelle raggiunte con la somministrazione a neonati di una serie a tre dosi ed una dose di richiamo somministrata ad un'età inferiore ai 2 anni. Non sono stati eseguiti studi di efficacia nella popolazione di età compresa tra 2 e 5 anni.

L'efficacia da studi clinici della serie primaria a due dosi nei neonati più la dose di richiamo non è stata stabilita, e le conseguenze cliniche di concentrazioni ridotte di anticorpi contro i sierotipi 6B e 23F dopo la serie infantile a due dosi non sono note.

Efficacia contro la patologia invasiva

La valutazione dell'efficacia contro la patologia invasiva è stata ottenuta nella popolazione degli Stati Uniti, dove la copertura dei sierotipi del vaccino variava dall'80 al 89%. Dati epidemiologici tra il

¹ OMS rapporto tecnico No 927, 2005; criteri sierologici in appendice per la valutazione e l'autorizzazione di nuove formulazioni di vaccini pneumococcici coniugati per l'utilizzo nei neonati.

1988 ed il 2003 indicano che in Europa, la copertura è più bassa e varia da Paese a Paese. Di conseguenza, nei bambini europei con meno di 2 anni di età, Prevenar dovrebbe essere in grado di coprire tra il 54% e l'84% degli isolati da patologie pneumococciche invasive (IPD). Nei bambini europei di età compresa tra i 2 ed i 5 anni, Prevenar dovrebbe essere in grado di coprire tra il 62% e l'83% degli isolati clinici responsabili della patologia pneumococcica invasiva. E' stato stimato che più dell'80% dei ceppi antibiotico-resistenti dovrebbero essere coperti dai sierotipi inclusi nel vaccino. La copertura del sierotipo del vaccino nella popolazione pediatrica decresce all'aumentare dell'età. La diminuzione dell'incidenza di IPD vista nei bambini più grandi potrebbe essere parzialmente dovuta ad un'immunità acquisita naturalmente.

L'efficacia contro la patologia invasiva è stata valutata in uno studio clinico su vasta scala, randomizzato, in doppio cieco, condotto su una popolazione multietnica nella California settentrionale (studio clinico Kaiser Permanente). Più di 37.816 neonati sono stati immunizzati all'età di 2, 4, 6 e 12-15 mesi con Prevenar o con un vaccino di controllo (vaccino meningococcico coniugato gruppo C). Al momento dello studio, i sierotipi contenuti nel vaccino erano stimati responsabili dell'89% dell'IPD.

Durante un periodo di follow-up in cieco protrattosi fino al 20 aprile 1999, si sono verificati un totale di 52 casi di patologia invasiva causata dai sierotipi del vaccino. L'efficacia specifica valutata per i sierotipi del vaccino è stata del 94% (95% IC: 81,99) nella popolazione "intent-to-treat" e del 97% (95% IC: 85,100) nella popolazione "per protocol" (completamente vaccinati) (40 casi).

In Europa, la stima d'efficacia in bambini di età inferiore ai 2 anni varia dal 51% al 79% quando si considera la copertura del vaccino contro sierotipi che causano patologia invasiva.

Efficacia contro la polmonite

Nello studio Kaiser Permanente, l'efficacia è stata dell'87,5% (95% IC: 7, 99) contro la polmonite batteriemia causata dai sierotipi di *S. pneumoniae* contenuti nel vaccino.

E' stata valutata anche l'efficacia contro la polmonite non batteriemia (non è stata effettuata la conferma microbiologica della diagnosi). Poiché molti patogeni, oltre ai sierotipi pneumococcici contenuti nel vaccino possono contribuire al carico delle polmoniti nei bambini, la protezione contro tutte le polmoniti clinicamente evidenti è attesa essere più bassa rispetto a quella verso la patologia pneumococcica invasiva. Nell'analisi per protocol la riduzione stimata del rischio per il primo episodio di polmonite clinicamente evidente con radiografia del torace patologica (definita come la presenza di infiltrati, versamento o consolidamento) è stata del 35% (95% IC: 4, 56,0).

Efficacia contro l'otite media

L'otite media acuta (OMA) è una patologia infantile comune con differenti eziologie. I batteri possono essere responsabili del 60-70% degli episodi clinici di OMA. Lo pneumococco è responsabile del 30-40% di tutte le OMA batteriche e di gran parte delle OMA gravi. In teoria, Prevenar potrebbe prevenire circa il 60-80% dei sierotipi che causano l'OMA pneumococcica. E' stato stimato che Prevenar potrebbe prevenire il 6-13% di tutti gli episodi clinici di OMA.

L'efficacia di Prevenar contro l'otite media acuta (OMA) è stata valutata in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto su 1.662 neonati finlandesi immunizzati o con Prevenar o con un vaccino di controllo (vaccino per l'epatite B) ad un'età di 2,4,6 e 12-15 mesi. La valutazione dell'efficacia del vaccino contro le OMA da sierotipi del vaccino, obiettivo primario dello studio, è stata del 57% (95% IC: 44, 67) nell'analisi "per protocol" e del 54% (95% IC: 41, 64) nell'analisi "intent-to-treat". Nei soggetti vaccinati è stato osservato un incremento del 33% (95% IC: -1, 80) delle OMA dovute ai sierogruppi non contenuti nel vaccino. Comunque, il beneficio complessivo è stato una riduzione del 34% (95% IC: 21, 45) dell'incidenza di tutte le OMA da pneumococco. L'impatto del vaccino sul numero totale di episodi di otite media, non considerandone l'eziologia, è stato una riduzione del 6% (95% IC: -4, 16).

Un sottogruppo dei bambini di questo studio fu seguito fino al raggiungimento di un'età compresa tra i 4 ed i 5 anni. In questo follow-up, l'efficacia del vaccino per OM frequente (definita come almeno 3 episodi verificatisi nell'arco di 6 mesi) è stata del 18% (95% IC: 1, 32), per otite cronica media con effusioni è stata del 50% (95% IC: 15, 71), per timpanostomia con protesi è stata del 39% (95% IC: 4, 61).

L'efficacia di Prevenar contro le OMA è stata valutata come obiettivo secondario nello studio Kaiser Permanente. I bambini furono seguiti fino ai 3,5 anni d'età. L'impatto del vaccino sul numero totale di episodi di otite media, non considerando l'eziologia, è stato pari ad una riduzione del 7% (95% IC: 4, 10). L'effetto del vaccino nell'analisi "per protocollo" è stata pari ad una riduzione del 9% (95% IC: 3, 15) nelle OMA ricorrenti (definite come 3 episodi nell'arco di 6 mesi oppure 4 episodi nell'arco di 1 anno) oppure pari ad una riduzione del 23% (95% IC: 7, 36) per OMA ricorrenti (5 episodi nell'arco di 6 mesi oppure 6 episodi nell'arco di 1 anno). La timpanostomia con protesi è stata ridotta del 24% (95% IC: 12, 35) nell'analisi "per protocollo" e del 23% (95% IC: 11, 34) nell'analisi "intent to treat".

Efficacia

L'efficacia di Prevenar contro la IPD (cioè includendo la protezione raggiunta con la vaccinazione e con l'immunità di gregge grazie ad una ridotta trasmissione dei sierotipi del vaccino nella popolazione) è stata valutata con programmi nazionali d'immunizzazione che impiegano serie primarie a due o a tre dosi nei neonati, ognuna con dosi di richiamo.

Negli USA, la vaccinazione generalizzata con Prevenar utilizzando una serie a quattro dosi nei neonati, ed un programma di recupero per bambini fino a 5 anni d'età, fu introdotta nel 2000. L'efficacia del vaccino contro l'IPD causata dai sierotipi vaccinali fu valutata in bambini d'età compresa tra i 3 ed i 59 mesi entro i primi quattro anni dall'attuazione del programma. Quando paragonato alla mancanza di vaccinazione, il punteggio di efficacia stimato per 2, 3 o 4 dosi somministrate in un programma d'immunizzazione infantile fu simile: 96% (95% IC 88-99), 95% (95% IC 88-99), e 100% (95% IC 94-100), rispettivamente. Negli USA nello stesso lasso di tempo, ci fu una riduzione del 94% nella IPD da sierotipi vaccinali negli individui al di sotto dei 5 anni d'età, rispetto al valore basale pre-vaccinazione (1998/99). Parallelamente, ci fu una riduzione del 62% nella IPD da sierotipi vaccinali negli individui con più di 5 anni d'età. Questo effetto indiretto o di gregge è dovuto alla riduzione della trasmissione dei sierotipi del vaccino dai bambini piccoli immunizzati al resto della popolazione e coincide con una diminuzione della colonizzazione naso-faringea dei sierotipi del vaccino.

In Quebec, Canada, Prevenar è stato introdotto a 2,4 e 12 mesi d'età con un programma di recupero a dose singola in bambini fino a 5 anni d'età. Nei primi due anni del programma, con una copertura superiore al 90%, l'efficacia osservata contro l'IPD causata dai sierotipi del vaccino era del 93% (95% IC 75-98), per la serie infantile a 2 dosi e del 100% (95% IC 91-100) per il programma d'immunizzazione completo.

Dati preliminari dall'Inghilterra e dal Galles riportati meno di un anno dopo l'introduzione dell'immunizzazione di routine a 2, 4 e 13 mesi d'età, con un programma di recupero a dose singola in bambini di età compresa tra 13 e 23 mesi hanno suggerito che l'efficacia di questo programma d'immunizzazione contro il sierotipo 6B potrebbe essere inferiore rispetto a quella contro gli altri sierotipi del vaccino.

L'efficacia della serie primaria a 2 dosi contro la polmonite o l'otite media acuta non è stata stabilita.

Ulteriori dati sulla immunogenicità

L'immunogenicità di Prevenar è stata analizzata con uno studio multicentrico aperto effettuato su 49 neonati affetti da anemia a cellule falciformi. I bambini furono vaccinati con Prevenar (a partire dai due mesi d'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, 95,6% dei soggetti aveva livelli anticorpali d'almeno 0,35 µg/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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio di tossicità da dose intramuscolare ripetuta (13 settimane, 5 iniezioni, una ogni tre settimane) del vaccino pneumococcico coniugato condotto su conigli, non ha rilevato alcun significativo effetto tossico locale o sistemico.

Studi di tossicità da dosi sottocutanee ripetute di Prevenar nei ratti e nelle scimmie (13 settimane, 7 iniezioni della dose clinica, una a settimane alterne, seguite da un periodo di recupero di 4 settimane) non ha rilevato alcun significativo effetto tossico locale o sistemico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

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 flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo grigio in gomma butilica.

Confezioni:

- 1 o 10 flaconcini senza siringa/aghi.

- 1 flaconcino con siringa e 2 aghi (1 per l'aspirazione, 1 per l'iniezione).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

A seguito della conservazione, può essere osservato un deposito bianco ed un sovrantante chiaro.

Prima della somministrazione, 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. Non utilizzarlo se il contenuto appare diverso.

Ogni prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito secondo la normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

EU/1/00/167/001
EU/1/00/167/002
EU/1/00/167/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02/02/2001
Data dell'ultimo rinnovo: 02/02/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prevenar sospensione iniettabile in siringa preriempita
Vaccino pneumococcico saccaridico coniugato, adsorbito

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna dose da 0,5 ml contiene:

Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B*	4 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F*	2 microgrammi
Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F*	2 microgrammi

*Coniugato alla proteina vettrice CRM₁₉₇ ed adsorbito su fosfato di alluminio (0,5 mg)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile in siringa preriempita.

Il vaccino è una sospensione bianca omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva contro la patologia (incluse sepsi, meningite, polmonite, batteriemia e otite media acuta), causata dai sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F dello *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini da 2 mesi fino a 5 anni d'età (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 5.1).

Per il numero di dosi da somministrare nei diversi gruppi di età, vedere paragrafo 4.2.

L'uso di Prevenar deve essere valutato sulla base delle raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione l'impatto della patologia invasiva in differenti gruppi d'età, così come la variabilità dell'epidemiologia dei sierotipi nelle diverse aree geografiche (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per Prevenar, il programma d'immunizzazione deve basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.

Neonati di età compresa tra 2 e 6 mesi:

La serie primaria infantile consiste di tre dosi, ciascuna da 0,5 ml, con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi e la prima somministrata generalmente al 2° mese di età.

Una quarta dose è raccomandata durante il secondo anno di vita.

In alternativa, quando Prevenar è somministrato come parte di un programma di immunizzazione infantile di routine, può essere preso in considerazione un programma d'immunizzazione a due dosi.

La prima dose può essere somministrata a partire dai 2 mesi di età, con una seconda dose ad almeno due mesi di distanza dalla prima e la terza dose (richiamo) all'età di 11-15 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Bambini di età superiore e bambini precedentemente non vaccinati:

Bambini 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.

Bambini di età compresa tra 24 mesi e 5 anni: una dose singola.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo successiva a tale programma di vaccinazione.

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 piccoli.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti o al tossoide difterico.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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.

Non somministrare Prevenar per via endovenosa.

Quando la serie di immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto prematuri (nati a 28 settimane di gestazione o prima), si deve considerare 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.

Prevenar non protegge dai sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* diversi da quelli inclusi nel vaccino, né da altri micro-organismi che causano patologia invasiva o otite media.

Questo vaccino non deve essere somministrato a neonati o bambini affetti da trombocitopenia o da qualsiasi disordine della coagulazione che possa rappresentare controindicazione per l'iniezione intramuscolare, a meno che il potenziale beneficio superi, in modo evidente, il rischio della somministrazione.

Anche se si può verificare qualche risposta anticorpale al tossoide difterico, l'immunizzazione con questo vaccino non sostituisce l'abituale immunizzazione difterica.

Per i bambini di età compresa tra 2 e 5 anni, è stato adottato un programma di vaccinazione a dose unica. Nei bambini di età superiore ai 24 mesi è stata osservata, rispetto ai neonati, una più alta incidenza di reazioni locali (vedere paragrafo 4.8).

I bambini con una risposta immunitaria compromessa, dovuta o all'impiego di una terapia immunosoppressiva, ad un difetto genetico, ad infezione da HIV o ad altre cause, possono avere una risposta anticorpale ridotta all'immunizzazione attiva.

Dati limitati hanno dimostrato che Prevenar (serie primarie a tre dosi) induce una risposta immunologica 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 dati sulla sicurezza e l'immunogenicità non sono ancora disponibili per bambini appartenenti ad altri specifici gruppi ad elevato rischio per la patologia pneumococcica invasiva (es. bambini con altra disfunzione splenica congenita od acquisita, infetti da HIV, tumore maligno, sindrome nefrosica). La vaccinazione in gruppi ad elevato rischio deve essere valutata su base individuale.

Bambini di età inferiore ai 2 anni devono ricevere la serie vaccinale 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 ≥ 24 mesi 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 ≥ 24 mesi ad alto rischio, e già inizialmente vaccinati con Prevenar, devono ricevere il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente. L'intervallo tra il vaccino pneumococcico coniugato (Prevenar) ed il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente non deve essere inferiore alle 8 settimane. Non sono disponibili dati che indichino se la somministrazione di un vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente, in bambini inizialmente vaccinati con Prevenar e non, può causare una reazione iporesponsiva ad altre dosi di Prevenar.

Qualora Prevenar sia somministrato in concomitanza ai vaccini esavalenti (DTaP/Hib(PRPT)/IPV/HepB), il medico deve essere consapevole che i dati derivanti da studi clinici indicano che la frequenza di reazioni febbrili risulta più elevata in confronto a quella che si verifica a seguito di somministrazione dei vaccini esavalenti da soli. Tali reazioni sono state nella maggior parte dei casi moderate (inferiore o uguale a 39 °C) e transitorie (vedere paragrafo 4.8).

Un trattamento anti-piretico deve essere intrapreso secondo le linee guida terapeutiche locali.

Si raccomanda un trattamento profilattico antipiretico:

- in tutti i bambini che ricevono Prevenar contemporaneamente a vaccini della pertosse a cellule intere, a causa della più elevata incidenza di reazioni febbrili (vedere paragrafo 4.8).
- nei bambini con disturbi di natura epilettica o con una precedente anamnesi di convulsioni febbrili.

Come qualsiasi vaccino, Prevenar potrebbe non proteggere tutti gli individui vaccinati dalla patologia pneumococcica. Inoltre, per i sierotipi del vaccino, la protezione contro l'otite media è prevista sostanzialmente 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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Prevenar può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini pediatrici, in conformità con il programma di vaccinazione raccomandato. Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti d'iniezione diversi.

La risposta immunitaria alle abituali vaccinazioni pediatriche, somministrate contemporaneamente a Prevenar in differenti siti di iniezione, è stata valutata in 7 studi clinici controllati. La risposta anticorpale ai vaccini Hib coniugato con proteina tetanica (PRP-T), tetano ed Epatite B (HepB) è stata simile ai controlli. Per il vaccino coniugato Hib-CRM è stato osservato, nel gruppo dei neonati, un

aumento della risposta anticorpale ad Hib e difterite. Alla dose di richiamo, è stata osservata una certa soppressione del livello anticorpale Hib, ma tutti i bambini mantenevano livelli protettivi. E' stata osservata una riduzione non significativa della risposta all'antigene della pertosse così come al vaccino polio inattivato (IPV). Il significato clinico di queste interazioni non è noto. Risultati limitati, provenienti da studi in aperto, hanno mostrato per MMR e varicella una risposta accettabile.

I dati sulla somministrazione concomitante di Prevenar con Infanrix hexa (vaccino DTaP/Hib(PRP-T)/IPV/HepB) non hanno mostrato alcuna interferenza clinicamente rilevante nella risposta anticorpale verso ciascun singolo antigene, quando siano somministrati secondo un ciclo primario di 3 dosi.

Non sono attualmente disponibili dati sufficienti riguardo ad interferenze sulla somministrazione concomitante di altri vaccini esavalenti con Prevenar.

In uno studio clinico che confrontava la somministrazione separata con quella concomitante di Prevenar (tre dosi a 2- 3,5 e 6 mesi di età ed una dose di richiamo all'incirca a 12 mesi d'età) e Meningitec (vaccino meningococcico coniugato di gruppo C; due dosi a 2 e 6 mesi di età ed una dose di richiamo all'incirca a 12 mesi d'età) non è stata rilevata alcuna evidenza di interferenza immunitaria tra i due vaccini coniugati dopo le dosi della serie primaria o dopo la dose di richiamo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Prevenar non è indicato per l'utilizzo negli adulti. Non sono disponibili dati sull'uomo relativamente all'uso del vaccino durante la gravidanza e l'allattamento, né studi sulla riproduzione animale.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza del vaccino è stata valutata in diversi studi clinici controllati che hanno coinvolto più di 18.000 bambini sani (da 6 settimane fino a 18 mesi di età). La maggior parte dell'esperienza sulla sicurezza deriva da studi di efficacia in cui 17.066 bambini hanno ricevuto 55.352 dosi di Prevenar. La sicurezza è stata valutata anche in bambini più grandi non vaccinati precedentemente.

In tutti gli studi, Prevenar è stato somministrato contemporaneamente ai vaccini raccomandati per l'infanzia. Tra le reazioni avverse più comunemente riportate, sono state le reazioni nel sito di iniezione e la febbre.

Nessun aumento consistente delle reazioni locali o sistemiche tra le dosi ripetute è stato osservato durante tutta la serie primaria o con la dose di richiamo, ad eccezione di una più alta incidenza di dolorabilità temporanea al tatto (36,5%) ed una dolorabilità al tatto che interferiva con il movimento degli arti (18,5%) che sono state viste con la dose di richiamo.

Nei bambini più grandi, che hanno ricevuto una dose singola di vaccino, è stata osservata una maggiore incidenza di reazioni locali, rispetto a quelle precedentemente descritte nei neonati. Queste reazioni erano principalmente di natura temporanea. In uno studio post-registrativo, che ha coinvolto 115 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni dolorabilità al tatto era riportata nel 39,1% dei bambini; nel 15,7% dei bambini la dolorabilità al tatto interferiva con il movimento degli arti. Arrossamento era riportato nel 40,0% dei bambini ed indurimento era riportato nel 32,2% dei soggetti. Arrossamento o indurimento \geq a 2cm di diametro era riportato nel 22,6% e nel 13,9% dei bambini, rispettivamente.

Quando Prevenar è somministrato in concomitanza ai vaccini esavalenti (DTaP/Hib(PRP-T)/IPV/HepB) una febbre \geq 38 °C per dose è stata riportata nel 28,3% - 48,3% dei bambini del gruppo

che aveva ricevuto contemporaneamente Prevenar ed il vaccino esavalente in confronto al 15,6% - 23,4% del gruppo che aveva ricevuto il solo vaccino esavalente.

Una febbre maggiore di 39,5 °C, per dose, è stata osservata nello 0,6%- 2,8% dei bambini che avevano ricevuto Prevenar ed i vaccini esavalenti (vedere paragrafo 4.4).

La reattogenicità è stata più elevata nei bambini che ricevevano contemporaneamente vaccini della pertosse a cellule intere. In uno studio su 1.662 bambini, è stata riportata febbre ≥ 38 °C nel 41,2% dei bambini che avevano ricevuto Prevenar contemporaneamente a DTP, in confronto al 27,9% del gruppo di controllo. Nel 3,3% dei bambini è stata riportata febbre > 39 °C, in confronto all'1,2% del gruppo di controllo.

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici o nel corso dell'esperienza post-commercializzazione, sono elencate per tutti i gruppi di età, secondo la classificazione per sistemi, organi e frequenza, nella seguente tabella.

La frequenza è definita come segue:

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

Non comuni ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$)

Molto rari ($< 1/10.000$).

Nell'ambito di ognuno dei gruppi classificati per frequenza, gli effetti indesiderati sono esposti in ordine decrescente di gravità.

Disordini del sistema ematico e linfatico:

Molto rari: Linfadenopatia localizzata nella regione del sito d'iniezione.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni d'ipersensibilità quali reazioni anafilattiche/anafilattoidi inclusi shock anafilattico, edema angioneurotico, broncospasmo, dispnea, edema facciale.

Disturbi del sistema nervoso:

Rari: Convulsioni comprese convulsioni febbrili.

Disturbi gastro-intestinali:

Molto comuni: Vomito, diarrea, diminuzione dell'appetito.

Disturbi del tessuto cutaneo e sottocutaneo:

Non comuni: Rash/orticaria.

Molto rari: Eritema multiforme.

Disturbi generali e nel sito di somministrazione:

Molto comuni: Reazioni nel sito di iniezione (es. eritema, indurimento/tumefazione, dolore/dolorabilità), febbre ≥ 38 °C, irritabilità, pianto, sonnolenza, sonno agitato.

Comuni: Tumefazione del sito di iniezione/indurimento ed eritema $\geq 2,4$ cm, dolorabilità che interferisce col movimento, febbre > 39 °C.

Rari: Episodio iporesponsivo ipototonico, reazioni di ipersensibilità nel sito di iniezione (es. dermatite, prurito, orticaria), vampate.

Apnea nei neonati molto prematuri (settimane di gestazione ≤ 28) (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con Prevenar, inclusi casi di somministrazione di dosi più elevate rispetto a quelle raccomandate e casi di dosi successive somministrate in tempi più ravvicinati

di quanto raccomandato rispetto alla dose precedente. Nella maggior parte degli individui non sono stati riportati effetti indesiderati. In generale, le reazioni avverse riportate con il sovradosaggio sono state riportate anche con una dose singola raccomandata di Prevenar.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini pneumococcici, codice ATC: J07AL02

Immunogenicità

Aumenti significativi degli anticorpi (misurati con ELISA), sono stati notati a seguito della somministrazione a neonati della serie primaria a tre dosi di Prevenar e delle successive dosi di richiamo, per tutti i sierotipi del vaccino anche se le concentrazioni medie geometriche variavano tra i sette sierotipi. Prevenar ha anche mostrato di elicitare gli anticorpi funzionali (misurati con opsonofagocitosi) di tutti i sierotipi del vaccino a seguito della serie primaria. La persistenza a lungo termine degli anticorpi non è stata investigata né dopo la somministrazione della serie primaria più la dose di richiamo nei neonati, né dopo la somministrazione della dose singola d'immunizzazione nei bambini più grandi. La somministrazione di polisaccaridi pneumococcici non coniugati a 13 mesi d'età, dopo la serie primaria con Prevenar, ha elicitato una risposta anticorpale anamnesticca per i 7 sierotipi inclusi nel vaccino, indicando l'avvenuta stimolazione primaria.

L'immunogenicità di una serie primaria a due dosi nei neonati più la dose di richiamo a circa un anno d'età è stata documentata in diversi studi. La maggioranza dei dati ha indicato che un numero minore di neonati ha raggiunto concentrazioni anticorpali $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ (la concentrazione anticorpale di riferimento raccomandata dall'OMS)¹ rispetto ai sierotipi 6B e 23F dopo la serie primaria a due dosi, quando direttamente od indirettamente paragonate ad una serie primaria a tre dosi. Inoltre, le GMCs sono state più basse per gli anticorpi della maggior parte dei sierotipi dopo una serie a due dosi nei neonati rispetto a quelle ottenute dopo una serie a tre dosi nei neonati. Ad ogni modo, la risposta anticorpale alla dose di richiamo nei bambini a seguito della serie a due o tre dosi nei neonati, erano paragonabili per tutti i sette sierotipi del vaccino ed indicavano che entrambi i regimi di somministrazione per i neonati avevano elicitato una protezione vaccinale adeguata.

Un aumento significativo degli anticorpi (misurati con ELISA) a tutti i sierotipi del vaccino sono stati notati dopo la somministrazione di una dose singola di Prevenar a bambini di età compresa tra i 2 ed i 5 anni. Le concentrazioni anticorpali sono state simili a quelle raggiunte con la somministrazione a neonati di una serie a tre dosi ed una dose di richiamo somministrata ad un'età inferiore ai 2 anni. Non sono stati eseguiti studi di efficacia nella popolazione di età compresa tra 2 e 5 anni.

L'efficacia da studi clinici della serie primaria a due dosi nei neonati più la dose di richiamo non è stata stabilita, e le conseguenze cliniche di concentrazioni ridotte di anticorpi contro i sierotipi 6B e 23F dopo la serie infantile a due dosi non sono note.

¹OMS rapporto tecnico No 927, 2005; criteri sierologici in appendice per la valutazione e l'autorizzazione di nuove formulazioni di vaccini pneumococcici coniugati per l'utilizzo nei neonati.

Efficacia contro la patologia invasiva

La valutazione dell'efficacia contro la patologia invasiva è stata ottenuta nella popolazione degli Stati Uniti, dove la copertura dei sierotipi del vaccino variava dall'80 al 89%. Dati epidemiologici tra il 1988 ed il 2003 indicano che in Europa, la copertura è più bassa e varia da Paese a Paese. Di conseguenza, nei bambini europei con meno di 2 anni di età, Prevenar dovrebbe essere in grado di coprire tra il 54% e l'84% degli isolati da patologie pneumococciche invasive (IPD). Nei bambini europei di età compresa tra i 2 ed i 5 anni, Prevenar dovrebbe essere in grado di coprire tra il 62% ed l'83% degli isolati clinici responsabili della patologia pneumococcica invasiva. E' stato stimato che più dell'80% dei ceppi antibiotico-resistenti dovrebbero essere coperti dai sierotipi inclusi nel vaccino.

La copertura del sierotipo del vaccino nella popolazione pediatrica decresce all'aumentare dell'età. La diminuzione dell'incidenza di IPD vista nei bambini più grandi potrebbe essere parzialmente dovuta ad un'immunità acquisita naturalmente.

L'efficacia contro la patologia invasiva è stata valutata in uno studio clinico su vasta scala, randomizzato, in doppio cieco, condotto su una popolazione multietnica nella California settentrionale (studio clinico Kaiser Permanente). Più di 37.816 neonati sono stati immunizzati all'età di 2, 4, 6 e 12-15 mesi con Prevenar o con un vaccino di controllo (vaccino meningococcico coniugato gruppo C). Al momento dello studio, i sierotipi contenuti nel vaccino erano stimati responsabili dell'89% dell'IPD.

Durante un periodo di follow-up in cieco protrattosi fino al 20 aprile 1999, si sono verificati un totale di 52 casi di patologia invasiva causata dai sierotipi del vaccino. L'efficacia specifica valutata per i sierotipi del vaccino è stata del 94% (95% IC: 81,99) nella popolazione "intent-to-treat" e del 97% (95% IC: 85,100) nella popolazione "per protocol" (completamente vaccinati) (40 casi).

In Europa, la stima d'efficacia in bambini di età inferiore ai 2 anni varia dal 51% al 79% quando si considera la copertura del vaccino contro sierotipi che causano patologia invasiva.

Efficacia contro la polmonite

Nello studio Kaiser Permanente, l'efficacia è stata dell'87,5% (95% IC: 7, 99) contro la polmonite batteriemica causata dai sierotipi di *S. pneumoniae* contenuti nel vaccino.

E' stata valutata anche l'efficacia contro la polmonite non-batteriemica (non è stata effettuata la conferma microbiologica della diagnosi). Poiché molti patogeni, oltre ai sierotipi pneumococcici contenuti nel vaccino possono contribuire al carico delle polmoniti nei bambini, la protezione contro tutte le polmoniti clinicamente evidenti è attesa essere più bassa rispetto a quella verso la patologia pneumococcica invasiva. Nell'analisi per protocol la riduzione stimata del rischio per il primo episodio di polmonite clinicamente evidente con radiografia del torace patologica (definita come la presenza di infiltrati, versamento o consolidamento) è stata del 35% (95% IC: 4, 56).

Efficacia contro l'otite media

L'otite media acuta (OMA) è una patologia infantile comune con differenti eziologie. I batteri possono essere responsabili del 60-70% degli episodi clinici di OMA. Lo pneumococco è responsabile del 30-40% di tutte le OMA batteriche e di gran parte delle OMA gravi. In teoria, Prevenar potrebbe prevenire circa il 60-80% dei sierotipi che causano l'OMA pneumococcica. E' stato stimato che Prevenar potrebbe prevenire il 6-13% di tutti gli episodi clinici di OMA.

L'efficacia di Prevenar contro l'otite media acuta (OMA) è stata valutata in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto su 1.662 neonati finlandesi immunizzati o con Prevenar o con un vaccino di controllo (vaccino per l'epatite B) ad un'età di 2,4,6 e 12-15 mesi. La valutazione dell'efficacia del vaccino contro le OMA da sierotipi del vaccino, obiettivo primario dello studio, è stata del 57% (95% IC: 44, 67) nell'analisi "per protocol" e del 54% (95% IC 41, 64) nell'analisi "intent-to-treat". Nei soggetti vaccinati è stato osservato un incremento del 33% (95% IC: -1, 80) delle

OMA dovute ai sierogruppi non contenuti nel vaccino. Comunque, il beneficio complessivo è stato una riduzione del 34% (95% IC: 21, 45) dell'incidenza di tutte le OMA da pneumococco. L'impatto del vaccino sul numero totale di episodi di otite media, non considerandone l'eziologia, è stato una riduzione del 6% (95% IC: -4, 16).

Un sottogruppo dei bambini di questo studio fu seguito fino al raggiungimento di un'età compresa tra i 4 ed i 5 anni. In questo follow-up, l'efficacia del vaccino per OM frequente (definita come almeno 3 episodi verificatisi nell'arco di 6 mesi) è stata del 18% (95% IC: 1, 32), per otite cronica media con effusioni è stata del 50% (95% IC: 15, 71), per timpanostomia con protesi è stata del 39% (95% IC: 4, 61).

L'efficacia di Prevenar contro le OMA è stata valutata come obiettivo secondario nello studio Kaiser Permanente. I bambini furono seguiti fino ai 3,5 anni d'età. L'impatto del vaccino sul numero totale di episodi di otite media, non considerando l'eziologia, è stato pari ad una riduzione del 7% (95% IC: 4, 10). L'effetto del vaccino nell'analisi "per protocol" è stata pari ad una riduzione del 9% (95% IC: 3, 15) nelle OMA ricorrenti (definite come 3 episodi nell'arco di 6 mesi oppure 4 episodi nell'arco di 1 anno) oppure pari ad una riduzione del 23% (95% IC: 7, 36) per OMA ricorrenti (5 episodi nell'arco di 6 mesi oppure 6 episodi nell'arco di 1 anno). La timpanostomia con protesi è stata ridotta del 24% (95% IC: 12, 35) nell'analisi "per protocol" e del 23% (95% IC: 11, 34) nell'analisi "intent to treat".

Efficacia

L'efficacia di Prevenar contro la IPD (cioè includendo la protezione raggiunta con la vaccinazione e con l'immunità di gregge grazie ad una ridotta trasmissione dei sierotipi del vaccino nella popolazione) è stata valutata con programmi nazionali d'immunizzazione che impiegano serie primarie a due o a tre dosi nei neonati, ognuna con dosi di richiamo.

Negli USA, la vaccinazione generalizzata con Prevenar utilizzando una serie a quattro dosi nei neonati, ed un programma di recupero per bambini fino a 5 anni d'età, fu introdotta nel 2000. L'efficacia del vaccino contro l'IPD causata dai sierotipi vaccinali fu valutata in bambini d'età compresa tra i 3 ed i 59 mesi entro i primi quattro anni dall'attuazione del programma. Quando paragonato alla mancanza di vaccinazione, il punteggio di efficacia stimato per 2, 3 o 4 dosi somministrate in un programma d'immunizzazione infantile fu simile: 96% (95% IC 88-99), 95% (95% IC 88-99), e 100% (95% IC 94-100), rispettivamente. Negli USA nello stesso lasso di tempo, ci fu una riduzione del 94% nella IPD da sierotipi vaccinali negli individui al di sotto dei 5 anni d'età, rispetto al valore basale pre-vaccinazione (1998/99). Parallelamente, ci fu una riduzione del 62% nella IPD da sierotipi vaccinali negli individui con più di 5 anni d'età. Questo effetto indiretto o di gregge è dovuto alla riduzione della trasmissione dei sierotipi del vaccino dai bambini piccoli immunizzati al resto della popolazione e coincide con una diminuzione della colonizzazione naso-faringea dei sierotipi del vaccino.

In Quebec, Canada, Prevenar è stato introdotto a 2,4 e 12 mesi d'età con un programma di recupero a dose singola in bambini fino a 5 anni d'età. Nei primi due anni del programma, con una copertura superiore al 90%, l'efficacia osservata contro l'IPD causata dai sierotipi del vaccino era del 93% (95% IC 75-98), per la serie infantile a 2 dosi e del 100% (95% IC 91-100) per il programma d'immunizzazione completo.

Dati preliminari dall'Inghilterra e dal Galles riportati meno di un anno dopo l'introduzione dell'immunizzazione di routine a 2, 4 e 13 mesi d'età, con un programma di recupero a dose singola in bambini di età compresa tra 13 e 23 mesi hanno suggerito che l'efficacia di questo programma d'immunizzazione contro il sierotipo 6B potrebbe essere inferiore rispetto a quella contro gli altri sierotipi del vaccino.

L'efficacia della serie primaria a 2 dosi contro la polmonite o l'otite media acuta non è stata stabilita.

Ulteriori dati sulla immunogenicità

L'immunogenicità di Prevenar è stata analizzata con uno studio multicentrico aperto effettuato su 49 neonati affetti da anemia a cellule falciformi. I bambini furono vaccinati con Prevenar (a partire dai due mesi d'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, 95,6% dei soggetti aveva livelli anticorpali d'almeno 0,35 µg/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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non applicabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio di tossicità da dose intramuscolare ripetuta (13 settimane, 5 iniezioni, una ogni tre settimane) del vaccino pneumococcico coniugato condotto su conigli, non ha rilevato alcun significativo effetto tossico locale o sistemico.

Studi di tossicità da dosi sottocutanee ripetute di Prevenar nei ratti e nelle scimmie (13 settimane, 7 iniezioni della dose clinica, una a settimane alterne, seguite da un periodo di recupero di 4 settimane) non ha rilevato alcun significativo effetto tossico locale o sistemico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio Cloruro Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

4 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 siringa preriempita (vetro di tipo I), con stantuffo (polipropilene), tappo-pistone (gomma butilica grigia priva di lattice) ed un cappuccio protetti-punta (gomma butilica grigia priva di lattice).

Confezioni:

1 o 10 siringhe preriempite , con o senza ago

Confezione multipla costituita da 5 confezioni da 10 siringhe preriempite senza ago.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

A seguito della conservazione, può essere osservato un deposito bianco ed un sovranatante chiaro.

Prima della somministrazione, 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. Non utilizzarlo se il contenuto appare diverso.

Ogni prodotto inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito secondo la normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
United Kingdom

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione:02/02/2001
Data dell'ultimo rinnovo:02/02/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

**A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

CRM₁₉₇, saccaridi attivati, e coniugati

Wyeth Pharmaceuticals, Division of Wyeth Holdings Corporation
4300 Oak Park
NC 27330, Sanford, USA

Polisaccaridi pneumococcici

Wyeth Pharmaceuticals, Division of Wyeth Holdings Corporation
401 North Middletown Road
NY 10965, Pearl River, USA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

John Wyeth & Brother Ltd.
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Regno Unito

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza descritto nel Modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Rilascio ufficiale dei lotti: conformemente all'articolo 114 della direttiva 2001/83/EC e modifiche del Consiglio, il rilascio ufficiale dei lotti sarà effettuato da un laboratorio statale o da un laboratorio appositamente designato.

Official Medicines Control Laboratory (OMCL)
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Direction des laboratoires et des contrôles
Avenue Jean Jaurès, 321
F - 69007 Lyon
Francia

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO