

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREVENAR 13[®] – 0,5 mL IM enjeksiyon için süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör
Pnömonokokal sakkarid konjuge aşı (13-valan, adsorbe)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler :

1 doz (0,5 mL) içinde:

• Polisakkarid Serotip	1*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	3*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	4*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	5*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	6A*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	6B*.....	4,4 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	7F*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	9V*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	14*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	18C*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	19A*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	19F*.....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	23F*.....	2,2 mikrogram

* CRM₁₉₇ (çapraz reaktif materyal 197) taşıyıcı proteine konjuge edilmiş ve alüminyum fosfat süspansiyonu üzerine adsorbe ettirilmiştir.

1 doz (0,5 mL) yaklaşık olarak 32 mikrogram CRM₁₉₇ taşıyıcı protein ve 0,125 mg alüminyum içerir.

Yardımcı maddeler :

Sodyum klorür 4,25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril, enjeksiyon için beyaz süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- 6 hafta-5 yaş arası bebek ve çocuklarda (6. yaş gününden önceki çocuklarda)

a. *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F serotipleri ile gelişen invazif pnömonokokal hastalıktan ve pnömoniden korunmada,

b. *Streptococcus pneumoniae* serotip 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F serotiplerinin neden olduğu akut otitis medianın önlenmesi amaçlı aktif immunizasyonda,

-6 yaşından 17 yaşına (18. yaş günü öncesi) kadar olan çocuklar ve adölesanlar için,

Streptococcus pneumoniae serotip 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F serotipleri ile gelişen invazif pnömokokal hastalıklardan ve pnömoniden korunma için riskin artmış olduğu çocuk ve adölesanlarda endikedir.

-18 yaşından 49 yaşına (50. yaş günü öncesi) kadar olan erişkinler için,

Streptococcus pneumoniae serotip 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F serotipleri ile gelişen invazif pnömokokal hastalıklardan ve pnömoniden korunma için riskin artmış olduğu erişkinlerde endikedir.

Spesifik pnömokokal serotiplerine karşı koruma hakkında bilgi için 4.4 ve 5.1'e bakınız.

-50 yaş ve üzeri erişkinlerde

PREVENAR 13, 50 yaş ve üzeri erişkinlerde *Streptococcus pneumoniae* 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F serotiplerinin neden olduğu pnömoni ve invazif hastalıklara karşı aktif bağışıklama için endikedir.

PREVENAR 13'ün kullanımı, farklı coğrafi bölgelerdeki serotip epidemiyolojisinin değişkenliği, altta yatan komorbid hastalıklar ve farklı yaş gruplarında invazif hastalık görülme riski göz önünde bulundurularak hazırlanan resmi tavsiyelere göre belirlenmelidir.

23-valanlı polisakkarid pnömokok aşısı (PPSV23) ile aşılama sonrası 5 yıl geçmeden PREVENAR 13 uygulanmasının etkinliği bilinmemektedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PREVENAR 13 için uygulanacak bağışıklama şemalarının, resmi önerilere dayanması gerekir.

Bağışıklama şemaları

6 haftalık-5 yaş arası (6. yaş gününden önceki çocuklarda) bebek ve çocuklar:

PREVENAR 13'ün ilk dozunu alan bebeklerin aşılama programına PREVENAR 13 ile devam etmesi önerilir.

6 haftalık-6 aylık bebekler:

Üç dozluk primer seriler

Tavsiye edilen bağışıklama serileri her biri 0,5 mL olan dört dozdan oluşmaktadır. Bebeklerde primer seri, her biri 0,5 mL olan üç dozdur. İlk doz genellikle 2. ayda verilir ve uygulamalar, dozlar arasında en az 1 ay aralık bırakılarak yapılır. İlk doz en erken altı haftalık da verilebilir. Dördüncü dozun (rapel) 11 ile 15. aylar arasında yapılması tavsiye edilmektedir.

İki dozluk primer seriler

Alternatif olarak, PREVENAR 13 ulusal çocuk aşılama takviminin bir parçası olarak uygulandığında, her biri 0,5 mL olan toplam üç dozdan oluşan bir seri verilebilir. İlk doz,

doğumdan sonra 2. ayda, ikinci doz bunu takiben 2 ay sonra, 3. (rapel) doz ise 11. ve 15. aylar arasında verilebilir.

Preterm bebekler (gebeliğin 37. haftasından önce doğum)

Preterm bebeklerde önerilen bağışıklama serisi, her biri 0,5 mL'lik dört dozdan oluşmaktadır. Bebeklerde primer seri, ilk doz 2 aylıkken verilmek üzere (dozlar arasında en az 1 ay ara olması koşuluyla) üç dozdan oluşmaktadır. İlk doz en erken altı haftalıkken verilebilir. Dördüncü (rapel doz) dozun 11 ila 15 ay aralığında verilmesi önerilir.

Daha önceden aşılanmamış ≥ 7 aylık bebek, çocuk ve adölesanlar:

- 7-11 aylık bebekler: Her biri 0,5 mL olan ve dozlar arasında en az 1 ay ara bulunan iki doz. Üçüncü bir dozun 1 ile 2 yaş arasında yapılması tavsiye edilmektedir.
- 12-23 aylık çocuklar: Her biri 0,5 mL olan ve dozlar arasında en az 2 aylık bir ara bulunan iki doz.
- 2-17 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlar: 0,5 mL tek doz.

Daha önceden PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu (*Streptococcus pneumoniae* serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F) ile aşılanmış bebek ve çocuklar:

PREVENAR 13, PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun içerdiği aynı 7 serotipi içerir ve aynı CRM₁₉₇ taşıyıcı proteinini kullanır. PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ile bağışıklanmaya başlamış bebek ve çocuklar, şemanın herhangi bir noktasında PREVENAR 13'e geçebilir.

Taşıyıcı proteini CRM₁₉₇'den farklı olan konjuge pnömokok aşılılarıyla PREVENAR 13 arasındaki geçişi destekleyen veri bulunmamaktadır.

- 12-59 aylık (6. yaş gününden önceki çocuklarda) çocuklar: PREVENAR (7 valanlı) ile tam olarak bağışıklanmış genç çocuklara ek altı serotip için bağışıklanmanın tamamlanabilmesi için 0,5 mL'lik tek doz PREVENAR 13 uygulanmalıdır. PREVENAR 13 dozu PREVENAR'ın (7 valanlı) final dozundan en az 8 hafta sonra uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). Alternatif olarak, bağışıklama serilerini resmi öneriler doğrultusunda tamamlayınız.
- 5-17 yaş (18. yaş günü öncesi) arasındaki çocuk ve adölesanda: PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun bir veya birden fazla dozu ile daha önceden aşılanmış 5-17 yaş arası çocuk ve adölesanlar PREVENAR 13'ten tek doz olarak alabilirler. PREVENAR 13 dozu PREVENAR'ın (7 valanlı) final dozundan en az 8 hafta sonra uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

18-49 yaş (50. yaş günü öncesi) arasındaki erişkinler:

PREVENAR 13 tek doz olarak uygulanır.

50 yaş ve üzeri erişkinler:

PREVENAR 13 tek doz olarak uygulanır.

Müteakip PREVENAR 13 dozu ile tekrar aşılama gerekliliği gösterilmemiştir.

Önceki pnömokokal aşılamadan bağımsız olarak 23-valanlı pnömokokal polisakkarid aşı kullanımını uygun görüldüğü durumlarda önce PREVENAR 13 verilmelidir.

Uygulama şekli:

Aşı, intramüsküler olarak uygulanmalıdır. Tercih edilen aşılama yeri bebeklerde uyluğun ön-yan tarafı (vastus lateralis kası) veya çocuklarda ve erişkinlerde üst kolun deltoid kasıdır. PREVENAR 13'ü intravasküler olarak uygulamayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pnömonokokal enfeksiyon açısından daha yüksek risk grubundaki kişiler [örn. orak hücreli anemi hastalığı veya İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu] daha önce bir veya daha fazla PPSV23 dozu ile aşılanmış olanlar da dahil en az bir doz PREVENAR 13 alabilirler (bkz. Bölüm 5.1).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılmış bireylerde önerilen bağışıklama serisi her biri 0,5 mL olan 4 doz PREVENAR 13'ten oluşur. Primer seri dozlar arasında en az 1 ay olacak şekilde 3 doz halinde ilk doz HKHT'den sonraki 3 ila 6 ay aralığında olacak şekilde verilmelidir. Dördüncü (rapel doz) dozun üçüncü dozdan 6 ay sonra verilmesi önerilir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Özel kullanım durumu yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

PREVENAR 13, 6 haftalıktan 17 yaşına kadar olan bebek, çocuk ve adölesanlarda kullanım içindir.

Geriatrik popülasyon:

PREVENAR 13 uygulanan grubun (N=5.667) %53,8'i (3.051/5.667) 65 yaş ve üstü iken %22,3'ü (1.266/5.667) ise 75 yaş ve üzeri erişkinlerden oluşmaktadır. Verilen antikor cevapları karşılaştırıldığında 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerdeki cevabın 50-59 yaş arası erişkinlere kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. 50-59 yaş arası erişkinlerle 65 yaş ve üstü erişkinlerdeki güvenlilik açısından bir fark görülmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeler veya yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine veya difteri toksoidine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Diğer aşılarla olduğu gibi, orta veya ağır şiddette akut bir ateşli hastalık geçirmekte olan kişilerde PREVENAR 13 uygulaması ertelenmelidir. Buna karşılık, soğuk algınlığı gibi minör bir enfeksiyonun varlığı, aşının ertelenmesine neden olmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İntravasküler olarak uygulanmamalıdır.**

Enjektabl tüm aşılarla olduğu gibi, aşının uygulanmasını takiben nadir olarak görülebilecek bir anafilaktik olay durumunda kullanılmak üzere, uygun tıbbi tedavi ve gözetim olanakları hazır bulundurulmalıdır.

Kas içi enjeksiyonun kontrendike olduğu trombositopenisi veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan kişilerde kas içi enjeksiyon şeklinde uygulanmamalıdır. Fakat bu hastalarda potansiyel faydasının uygulama riskine göre daha fazla olduğunun gösterildiği durumlarda subkutan olarak uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.1).

PREVENAR 13 yalnızca aşı içerisinde bulunan *Streptococcus pneumoniae* serotiplerine karşı koruma sağlar. İnvazif hastalık, pnömoni veya otitis media'ya neden olan diğer mikroorganizmalara

karşı koruma sağlamaz. Herhangi bir aşıda olduğu gibi PREVENAR 13, aşı uygulanan kişilerin hepsinde pnömokokal hastalığa karşı koruma sağlamayabilir.

İmmunosupresif tedavi, genetik bir defekt, HIV enfeksiyonu veya diğer hastalıklardan dolayı immün yanıtı zayıflamış bireylerde, aktif bağışıklamaya karşı azalmış bir antikor cevabı görülebilir.

Orak hücreli anemi hastalığı, HIV enfeksiyonu veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış olan sınırlı sayıdaki hasta için güvenilirlik ve immünojenite verileri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1). Bağışıklık sistemi zayıflamış olan spesifik hasta gruplarındaki (örn. maligniteli veya nefrotik sendromlu) bireyler için PREVENAR 13'ün güvenilirlik ve immünojenite verileri mevcut değildir. Bu kişileri bağışıklamanın, bireysel düzeyde ele alınması gerekir.

6 haftalık-5 yaş arası bebek ve çocuklarda

PREVENAR 13, klinik çalışmalarda aşının içeriğindeki on üç serotipin tümüne karşı bir bağışıklık yanıtı ortaya çıkarmıştır. Serotip 3 için rapel dozundan sonra ortaya çıkan bağışıklık yanıtı, primer bebek serilerinden sonra görülen düzeylerden daha yüksek değildir; serotip 3 bağışıklık belleğinin indüksiyonuna ilişkin bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Serotip 1, 3 ve 5'e karşı fonksiyonel antikor yanıtı verenlerin (OPA titreleri $\geq 1:8$) oranı yüksektir. Buna karşılık OPA geometrik ortalama titreleri, geri kalan ek aşı serotiplerinin her birine karşı elde edilen düzeylerden daha düşüktür; koruyucu etkililiğe ilişkin bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Kısıtlı veriler, PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun (üç dozluk primer seri) orak hücreli anemi hastalığı olan bebeklerde, yüksek riski olmayan gruplarda gözlenen benzer bir güvenilirlik profili ile birlikte kabul edilebilir bir bağışıklık cevabı indüklediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1).

2 yaşın altındaki çocuklara, yaşa-uygun PREVENAR 13 bağışıklama serisi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Pnömokokal konjuge aşının kullanımı, *Streptococcus pneumoniae* kaynaklı invazif hastalıklar bakımından yüksek risk şartları taşıyan ≥ 2 yaş grubundaki çocuklarda (orak hücreli anemi, aspleni, HIV enfeksiyonu, kronik hastalık veya zayıflatılmış bağışıklık gibi) 23-valan pnömokokal polisakkarid aşısı kullanımının yerini tutmaz. Önerildiği takdirde, PREVENAR 13 ile önceden bağışıklanmış ve ≥ 24 ay üzerinde olan risk altındaki çocukların, 23-valan pnömokokal polisakkarid aşısını almaları gerekir. 13 valan konjuge pnömokok aşısı (PREVENAR 13) ve 23-valan polisakkarid pnömokok aşısı arasındaki süre, 8 haftadan daha az olmamalıdır. Primer PREVENAR 13 serisi uygulanmış veya uygulanmamış çocuklara, 23-valan polisakkarid pnömokok aşısı verilmesinin, PREVENAR 13'ün daha sonraki dozlarına düşük cevap oluşmasına neden olup olmayacağı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

İleri prematüre bebekler (gebeliğin 28. haftası ve öncesinde doğanlar) ve özellikle de solunumsal gelişim yetersizliği öyküsü olanlarda primer bağışıklama serisi uygulandığında, 48-72 saat süreyle solunum takibi ihtiyacı ve potansiyel apne riski göz önüne alınmalıdır. Bu bebek grubunda aşılamanın faydaları yüksek olduğundan, aşılama kaçınılmamalı veya ertelenmemelidir.

Aşı serotipleri için otitis media'ya karşı koruyuculuğun, invazif hastalığa karşı olan koruyuculuktan daha düşük olması beklenir. Aşının içerisinde bulunan pnömokokal serotipler dışında birçok organizma otitis media'ya neden olduğu için, otitis media tablolarının tümüne karşı korumanın düşük olması beklenir (bkz. Bölüm 5.1).

PREVENAR 13, Infanrix hexa (DTaP-HBV-IPV/Hib) ile eş zamanlı uygulandığında febril reaksiyon oranları PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ve Infanrix hexa eş zamanlı uygulandığı zaman görülene benzerdir (bkz. Bölüm 4.8). PREVENAR 13 ile Infanrix hexa eş

zamanlı uygulanması ile konvülsiyon (ateşin eşlik ettiği veya ateş olmadan) ve hipotonik hiporesponsif atak (HHA) bildirim oranlarında artış görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

Nöbet bozukluğu olan veya febril nöbet öyküsü bulunan çocuklarda ve PREVENAR 13 ile eş zamanlı tam hücreli boğmaca içeren aşılarda uygulandığı çocuklara, tedavi kılavuzlarına göre antipiretik tedavi başlatılmalıdır.

PREVENAR 13, 0,5 mL'lik dozunda 4,25 mg sodyum klorür ihtiva eder. Yani esasında sodyum içeriği gözardı edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

6 haftalık-5 yaş arası bebek ve çocuklarda

PREVENAR 13, aşağıda belirtilen monovalan ya da kombinasyon aşı şeklindeki aşı antijenlerinden herhangi biriyle eş zamanlı uygulanabilir: Difteri, tetanoz, aselüler veya tam hücre boğmaca, *Haemophilus influenza* tip b, inaktif poliomiyelit, hepatit B (Infanrix hexa için bölüm 4.4'e bakınız), meningokokkal serogrup C, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği ve rotavirüs aşısı.

PREVENAR 13 12-23 ay arasında PREVENAR 13 ile primer dozları tamamlanmış çocuklara tetanoz toksikoid ile konjuge meningokokal polisakkarit serogrup A, C, W ve Y aşısı ile eş zamanlı uygulanabilir.

Antipiretik ajanların (ibuprofen ve parasetamol) profilaktik kullanımının PREVENAR 13'e immün cevap üzerine etkisini değerlendiren bir pazarlama sonrası klinik çalışmada parasetamolün aşı ile beraber veya aşı ile aynı gün uygulanmasının infant serilerinden sonra PREVENAR 13'e immün cevabı düşürdüğünü göstermektedir. 12. ayda verilen rapel doza cevap etkilenmemiştir. Bu gözlemin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

6-17 yaş arası çocuk ve adölesanlarda

Bu aşının diğer aşılarla birlikte kullanımı ile ilgili şu an veri yoktur.

18-49 yaş arası erişkinlerde

Bu aşının diğer aşılarla birlikte kullanımı ile ilgili şu an veri yoktur.

50 yaş ve üzeri erişkinlerde

PREVENAR 13 erişkinlerde mevsimsel trivalan influenza aşısı (TIV) ile eş zamanlı uygulanabilir.

50-59 ve 65 yaş ve üzeri erişkinlerde yürütülen 2 çalışmada PREVENAR 13'ün TIV ile birlikte kullanılabilirliği gösterilmiştir. TIV'in tek başına verilmesi durumunda veya PREVENAR 13 ile eş zamanlı uygulandığı durumlarda her üç TIV antijenine karşı alınan cevaplar benzerdir.

PREVENAR 13 TIV ile eş zamanlı uygulandığında alınan bağışıklık cevabı, tek başına verildiğinde alınandan daha düşüktür. Fakat dolaşımda olan antikör seviyesi üzerine uzun dönem bir etkisi yoktur.

50-93 yaş arasındaki erişkinlerde yürütülen üçüncü bir çalışmada PREVENAR 13'ün mevsimsel kuadrovalan influenza aşısı (QIV) ile birlikte kullanılabilirliği gösterilmiştir. QIV'in tek başına verilmesi durumunda veya PREVENAR 13 ile eş zamanlı uygulandığı durumlarda her dört QIV suşuna karşı alınan cevaplar benzerdir.

PREVENAR 13 ile QIV eş zamanlı uygulandığında, PREVENAR 13'e karşı oluşan bağışıklık cevabı, tek başına verildiğinde alınan ile benzerdir. Trivalan aşuların eş zamanlı uygulandığında olduğu gibi, iki aşı eş zamanlı uygulandığında bazı pnömokokal serotiplere olan bağışıklık cevabı daha düşüktür.

Diğer aşularla birlikte kullanım araştırılmamıştır.

Değişik enjektabl aşular her zaman farklı yerlere enjekte edilmelidir.

PREVENAR 13 ile 23 valanlı pnömokokal polisakkarid aşının birlikte kullanımını çalışılmamıştır. Klinik bir çalışmada 23 valanlı pnömokokal polisakkarid aşı ile aşılandıktan 1 yıl sonra, PREVENAR 13 ile aşılanan bireylerde tüm serotipler için elde edilen immün cevap 23 valanlı pnömokokal polisakkarid aşı ile hiç aşılanmadan direkt PREVENAR 13 ile aşılanmış bireylerde elde edilen immün cevaptan daha düşüktür. Bunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

PREVENAR 13 için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Bu aşının anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütü ile atıldığı için PREVENAR 13, emziren annelere uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi üzerinde direkt veya indirekt bir zararlı etki olduğunu göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PREVENAR 13'ün araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yok denecek kadar azdır. Fakat "4.8 İstenmeyen etkiler" bölümünde bahsedilen bazı yan etkiler geçici olarak araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Pazarlama sonrası analiz raporlarına göre PREVENAR 13 ile eş zamanlı Infanrix hexa alanlarda tek başına PREVENAR 13 alan gruba göre ateş ile birlikte veya tek başına seyreden konvülsiyon ve HHA riski artmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen veya klinik vakalarda rapor edilen istenmeyen etkiler, sistem-organ sıralaması ve azalan ciddiyet sırasına göre aşağıdaki tabloda listelenmiştir ve bu tüm yaş grupları içindir.

Sıklık şu şekilde tarif edilmiştir: çok yaygın($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Pediyatrik yaş grubu (6 hafta – 5 yaş)

Aşının güvenliliği, 6. haftada ilk bağışıklama ve 11-16. aylarda rapel dozu uygulanan 4.429 sağlıklı bebeğe 14.267 dozun verildiği kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. PREVENAR 13, bebek çalışmalarının tümünde rutin pediyatrik aşılarla eş zamanlı uygulanmıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Daha önceden aşılanmamış 354 çocuktaki (7 ay-5 yaş arasında) güvenliliği de değerlendirilmiştir.

6 haftalık-5 yaş arası bebek ve çocuklarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar aşılama-bölgesi reaksiyonları, ateş, irritabilite, iştah azalması ve uykuda artma ve/veya azalmadır.

2, 3 ve 4. aylarda aşılanmış bebeklerde yapılan bir klinik çalışmada PREVENAR 7V'yi Infanrix hexa ile eş zamanlı alan çocuklarda (%28,3-%42,3) Infanrix hexa'yı tek başına alan çocuklara (%15,6-%23,1) kıyasla 38°C ve üstü ateş daha yüksek oranda görülmüştür. 12. ve 15. aylarda uygulanan rapel doz sonrasında PREVENAR 7V ve Infanrix hexa'yı eş zamanlı alan bebeklerde 38°C ve üstü ateş %50 oranında, Infanrix hexa'yı tek başına kullanan bebeklerde ise %33,6 oranında görülmüştür. Bu reaksiyonlar genellikle orta şiddettedir (39°C veya altı) ve kısa sürelidir.

12 aydan daha büyük olan çocuklarda görülen aşılama yeri reaksiyonları oranının, bebeklerde primer PREVENAR 13 serilerinde gözlemlenenlere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Klinik Çalışmalardaki Advers Reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda, PREVENAR 13'ün güvenlilik profili PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonuna benzer bulunmuştur. Aşağıda yer alan sıklıklar, PREVENAR 13 ile ilgili klinik çalışmalarda aşıyla ilişkili olarak değerlendirilen advers reaksiyonlara dayandırılmaktadır:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Yüzde ödem, dispne, bronkospazm dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar (febril konvülsiyonlar dahil)

Seyrek: Hipotonik hiporesponsif atak

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İştahta azalma

Yaygın: Kusma; diyare

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Ürtiker veya ürtikere benzer döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş; irritabilite; aşılama bölgesinde herhangi bir eritem, endürasyon/şişme veya ağrı/hassasiyet; somnolans; uyku kalitesinde bozulma

Yaygın: Aşılama bölgesinde $2,5\text{ cm}-7,0\text{ cm}$ eritem veya endürasyon/şişme (büyük çocuklarda [2-5 yaş] ve rapel dozundan sonra)

Yaygın: Ateş $> 39^{\circ}\text{C}$; aşılama bölgesinde hareket bozukluğu (ağrıya bağlı); aşılama bölgesinde $2,5\text{ cm}-7,0\text{ cm}$ eritem veya endürasyon/şişme

(bebeklerdeki bağışıklama serilerinden sonra)
Yaygın olmayan: Aşılama bölgesinde >7,0 cm eritem, endurasyon/şişme; ağlama

PREVENAR 13 ile ilgili Pazarlama-Sonrası Deneyimlerde Elde Edilen Advers Reaksiyonlar

Aşağıda yer alan advers ilaç reaksiyonları PREVENAR 13 ile ilgili bebeklerde ve çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda gözlemlenmemişse de bu reaksiyonlar pazarlama sonrası bildirildiği için PREVENAR 13 için de advers ilaç reaksiyonu olarak kabul edilmektedirler. Bu yan etkiler spontan raporlardan elde edildiğinden sıklığı belirlenememiştir. Bu yüzden “bilinmiyor” olarak değerlendirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Lenfadenopati (aşılama yeri çevresinde lokalize olmuş)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Şokun dahil olduğu anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar, anjiyoödem

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Eritema multiforme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Aşılama bölgesinde ürtiker; aşılama bölgesinde dermatit; aşılama bölgesinde kaşıntı, yüzde kızarma

Özel popülasyonlar için ek bilgi

İleri prematüre bebeklerde (\leq gebeliğin 28 haftası) apne (bkz. Bölüm 4.4).

6-17 yaş arası çocuk ve adölesanlar

Güvenlilik; daha önce en az bir doz PREVENAR 7V içeren formülasyonu ile bağışıklanmış 5-10 yaş arasındaki 294 ve pnömokokal aşı ile daha önce hiç aşılanmamış 10-17 yaş arasındaki 298 çocuk olmak üzere 6-17 yaş arasındaki toplam 592 çocuk ve adölesanda değerlendirilmiştir.

6-17 yaş arasındaki çocuk ve adölesanlarda en sık görülen yan etkiler:

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İştahta azalma

Yaygın: Kusma; diyare

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü; ürtiker veya ürtikere benzer döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: İritabilite; aşılama bölgesinde herhangi bir eritem, endurasyon/şişme veya ağrı/hassasiyet; somnolans; uyku kalitesinde bozulma
Aşılama bölgesinde hassasiyet (hareket kabiliyetinde bozulma)

Yaygın: Ateş

6 hafta-5 yaş arasındaki bebek ve çocuklarda daha önce görülen diğer yan etkiler bu yaş grubu için de geçerli olabilir fakat çalışmaya katılan denek sayısının azlığından dolayı görülmemiştir.

Özel popülasyonlar için ek bilgi

Orak hücreli anemi hastalığı, HIV enfeksiyonu veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılmış çocuklar ve adölesanlarda yan etkilerin görülme sıklığı benzerdir. Sadece baş ağrısı, kusma, diyare, pireksi, yorgunluk, artralji ve miyalji çok yaygın olarak görülür.

Erişkin yaş grubu (18 yaş ve üzeri)

18 ila 101 yaşları arasındaki 91.593 erişkini içeren 7 klinik çalışmada güvenlilik değerlendirilmiştir. PREVENAR 13, 48.806 erişkine uygulanmış; 2.616'sı (%5,4) 50 ile 64 yaşları arasında ve 45.291'i (%92,8) 65 yaşında veya daha üzerindeydi. Bu yedi çalışmadan biri daha önce 23-valanlı polisakkarid aşı ile aşılanmamış ve PREVENAR 13 uygulanan 18-49 yaş arası erişkinlerden (n=899) oluşmuştur. PREVENAR 13 uygulananlardan 1.916 erişkin daha önceden 23-valanlı pnömokok polisakkarid aşı ile çalışma aşılamaından en az 3 yıl önce aşılanmıştı; 46.890'ı ise 23-valanlı polisakkarid aşı ile aşılanmamıştır.

Yan etkilerin sıklıkları yaşın ilerlemesi ile düşüş eğilimi gösterir; 65 yaş üzerindeki katılımcılarda, önceki pnömokok aşı durumundan bağımsız olarak gençlerden daha az advers reaksiyon bildirilmiştir. Yan etkiler en sık 18-29 yaş arasındaki genç erişkinlerde görülür.

Genel olarak bakıldığında, 18-49 yaş arasında çok yaygın ($\geq 1/10$) ve diğer yaş gruplarında yaygın ($\geq 1/100 < 1/10$) görülen kusma, 18-29 yaş arası erişkinlerde çok yaygın diğer yaş gruplarında yaygın görülen ateş ve 18-39 yaş grubunda çok yaygın diğer yaş gruplarında yaygın görülen ciddi aşılama bölgesi reaksiyonları (ağrı/şişlik) ve kol hareketlerinin ciddi şekilde sınırlanması durumu dışında görülme sıklıkları tüm yaş grupları için benzerdir.

Klinik çalışmalardan advers reaksiyonlar

7 çalışmadan, 6 klinik çalışmada her aşından sonra 14 gün boyunca ve geri kalan çalışmada 7 gün boyunca günlük olarak lokal reaksiyonlar ve sistemik olayların bildirim istenmiştir. Aşağıdaki sıklıklar, erişkinlerde PREVENAR 13 ile aşılama ile ilişkili olarak değerlendirilen advers reaksiyonlara dayanmaktadır:

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Yüz ödemi, dispne, bronkospazm dahil olmak üzere hipersensitivite reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrıları

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, kusma (18-49 yaş grubunda)

Yaygın: Kusma (50 yaş ve üzeri erişkinlerde)

Yaygın olmayan: Bulantı

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji, miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:	Üşüme; yorgunluk; aşı yerinde eritem; aşı yerinde endürasyon/şişme; aşı yerinde ağrı/hassasiyet (aşılama bölgesinde ciddi ağrı/hassasiyet 18-39 yaş grubundaki erişkinlerde çok yaygın olarak görülür); kol hareketinde kısıtlılık (ciddi kısıtlılık 18-39 yaş grubundaki erişkinlerde çok yaygın olarak görülür)
Yaygın:	Ateş (18-29 yaş arasındaki erişkinlerde çok yaygın olarak görülür.)
Yaygın olmayan:	Aşı yeri bölgesine lokalize lenfadenopati

Önceden pnömokok polisakkarid aşısı ile aşılanmış erişkinlere PREVENAR 13 verildiğinde, genel olarak advers reaksiyonların sıklığında anlamlı farklılıklar görülmemektedir.

Özel popülasyonlar için ek bilgiler

Pireksi ve kusmanın çok yaygın, bulantının ise yaygın görülmesi dışında HIV enfeksiyonu olan erişkinlerde yan etki sıklıkları benzerdir.

Pireksi ve kusmanın çok yaygın görülmesi dışında hematopoetik kök hücre nakli olan erişkinlerde yan etki sıklıkları benzerdir.

PREVENAR 13, trivalan inaktif influenza aşısı (TIV) ile eş zamanlı uygulandığında; tek başına TIV verilmesine (baş ağrısı, üşüme, döküntü, iştah azalması, artralji ve miyalji) ve tek başına PREVENAR 13 verilmesine (baş ağrısı, yorgunluk, üşüme, iştah azalması ve artralji) kıyasla bazı bildirilen sistemik reaksiyonlarda daha yüksek bir sıklık gözlemlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kullanıma-hazır şırınga formunda olması nedeniyle PREVENAR 13 ile doz aşımı görülmesi beklenmemektedir. Buna karşılık çocuklarda PREVENAR 13 kullanımı ile doz aşımı raporları mevcuttur ve bu bildirimler, takip eden dozlarla bir önceki doz arasında, önerilenden daha kısa bir sürenin bulunduğu vakalar şeklinde tanımlanmaktadır. Genel olarak, doz aşımı ile bağlantılı olarak bildirilen istenmeyen etkiler, PREVENAR 13 için önerilen pediatrik bağışıklama şemalarındaki dozlar ile uyumludur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Pnömomokkal aşılar
ATC kod: J07AL02

Bir taşıyıcı proteine (CRM₁₉₇) konjuge pnömokok polisakkaridlerden oluşan PREVENAR 13, T-hücresine bağlı immün yanıt ortaya çıkarmaktadır. Protein taşıyıcısına özgü T-hücreleri, B-hücresi yanıtının olgunlaşması için gerekli sinyalleri sağlamaktadır.

PREVENAR 13, PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonundaki 7 pnömokokal kapsüller polisakkarid (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ile birlikte ek olarak 6 polisakkarid (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) daha içermektedir ve tümü CRM₁₉₇ taşıyıcı proteinine konjuge durumdadır.

Hastalık yükü

6 hafta-5 yaş arası bebek ve çocuklar

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun kullanıma sunulmasından önce Avrupa'da gerçekleştirilen serotip sürveyans çalışmalarına dayanılarak PREVENAR 13'ün, 5 yaşın altındaki çocuklarda IPH (Invazif Pnömonokokal Hastalık)'a yol açan serotiplerin %73-100'ünü (ülkeye göre değişebilir) kapsadığı tahmin edilmektedir. Bu yaş grubunda serotip 1, 3, 5, 6A, 7F ve 19A, ülke, incelenen süre ve PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun kullanımına bağlı olarak invazif hastalıkların %15,6'sı ile %59,7'sinden sorumludur.

Akut otitis media (AOM), farklı etiyojilere sahip, sık rastlanan bir çocukluk çağı hastalığıdır. Klinik AOM epizodlarının %60-70'inden bakteriler sorumlu olabilir. *S. pneumoniae*, dünyada bakteriyel AOM'nın en sık görülen etkenlerinden biridir.

PREVENAR 13'ün, antimikrobiyal dirençli IPH'ye neden olan serotiplerin %90'undan çoğunu kapsadığı tahmin edilmektedir.

6-17 yaş arası çocuk ve adölesanlar

6-17 yaş arası çocuk ve adölesanlarda pnömokokal hastalıkların insidansı düşüktür. Fakat altta yatan bir komorbidite durumunda morbidite ve mortalite riskinde artış oluşur.

18 yaş ve üstü erişkinler ve yaşlılar

Pnömoni erişkinlerde pnömokokal hastalıkların en sık görülen klinik formudur.

Avrupada raporlanan toplum kökenli pnömoni (TKP) ve IPH insidansı ülkeden ülkeye değişmekte olup yaş ile orantılı olarak farklılık gösterir. 50 yaşından itibaren artmaya başlayıp en fazla 65 yaş ve üstü erişkinlerde görülür. *S. pneumoniae* TKP'nin en sık görülen nedenidir. Gelişmiş ülkelerde erişkinlerin hastaneye yatmasına neden olan TKP'nin yaklaşık olarak %30'undan sorumludur.

Bakteriyemik pnömoni (erişkinlerde IPH'nin yaklaşık %80'i), bakteriyemi ve menenjit erişkinlerde IPH'nin en yaygın göstergesidir. Çocukluk aşılama programı kapsamında PREVENAR 13'ten önce PREVENAR 7V verilmesi sonucu oluşan sürveyans verilerine göre PREVENAR 13 içindeki pnömokokal serotiplerin erişkinlerde görülen IPH'nin en az % 50-76'sından (ülkeye göre değişir) sorumlu olabilir.

Erişkinlerde TKP ve IPH riski bazı altta yatan kronik medikal durumlar (örn. anatomik ve fonksiyonel aspleni, diabetes mellitus, astım, kronik kardiyovasküler hastalık, kronik pulmoner hastalık, böbrek veya karaciğer hastalığı) ile de artabilir. En yüksek oranda bağışıklık sistemi baskılanmış olan HIV enfeksiyonunda veya malign hematolojik hastalığı olan bireylerde görülür.

Infantlar, çocuklar ve adölesanlarda PREVENAR 13 İmmünojenisite Klinik Çalışmaları

PREVENAR 13'ün IPH'lerden koruma etkililiği çalışılmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerildiği gibi, IPD'ye karşı etkinlik potansiyelinin değerlendirilmesi, koruyucu etkinliğin kanıtlanmış olduğu, PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ile PREVENAR 13 arasında ortak olan yedi serotipe karşı bağışıklık yanıtlarının karşılaştırılmasına dayandırılmıştır (infantlar ve çocuklarda Prevenar (7 valanlı) etkililiği için aşağıya bakınız). Ek 6 serotipe karşı bağışıklık yanıtları da ölçülmüştür.

Primer Üç-Dozluk Bebek Serilerinden Sonra Bağışıklık Yanıtları

Birçok Avrupa ülkesi ile ABD’de, iki randomize eşdeğer etkinlik çalışması da dahil olmak üzere (Almanya’da, 2, 3, 4 ayda primer serinin uygulandığı [006] ve ABD’de 2, 4, 6 ayda primer serinin uygulandığı [004]) farklı bağışıklama şemalarının kullanıldığı klinik çalışmalar düzenlenmiştir. Bu iki çalışmada pnömokokal bağışıklama yanıtları, primer serilerden bir ay sonra serum antipolisakkarid serotip spesifik IgG $\geq 0,35$ mikrogram/mL olan gönüllülerin yüzdesi ve IgG geometrik ortalama konsantrasyonlarının (ELISA GMC’ler) karşılaştırılması dahil bir dizi eşdeğer etkinlik kriteri ile karşılaştırılmıştır. Buna ek olarak, PREVENAR 13 ve PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonunu alan gönüllülerin fonksiyonel antikor titreleri de (OPA) karşılaştırılmıştır. Ek altı serotip için bu değerler, PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonunu alanlarda ortak yedi serotip arasındaki en düşük yanıt ile karşılaştırılmıştır.

006 no.lu çalışmada, anti-polisakkarid konsantrasyonları $\geq 0,35$ mikrogram/mL olan bebeklerin yüzdesine göre belirlenen eşdeğer bağışıklık yanıtı karşılaştırmaları Tablo 1’de verilmiştir. Çalışma 004’te elde edilen bulgular benzerdir. PREVENAR 13 için eşdeğerlik (gruplar arasında 0,35 mikrogram/mL’de yanıt verenleri yüzdesine ilişkin farkın %95 GA alt sınırı $> -\%10$ ’dur), hedefin ufak bir farkla ulaşamadığı çalışma 006’da serotip 6B ve çalışma 004’te 6B ve 9V hariç, ortak yedi serotipin tümü için gösterilmiştir. Yedi ortak serotipin tümü, IgG ELISA GMC’leri için önceden tanımlanmış olan eşdeğerlik kriterini karşılamıştır. PREVENAR 13, ortak 7 serotip için PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonuna kıyasla, hafifçe daha düşük seviyede olmakla birlikte karşılaştırılabilir antikor düzeyleri sağlamıştır. Bu farklılıkların klinik önemi bilinmemektedir.

Antikor konsantrasyonları $\geq 0,35$ mikrogram/mL’ye ulaşan bebeklerin oranı ile IgG ELISA GMC’lerinin karşılaştırılmasına dayandırılan eşdeğerlik, çalışma 006’da ek 6 serotip için, çalışma 004’te ise serotip 3 haricinde altı serotipten 5’i için karşılanmıştır. Serotip 3 için, serum IgG $\geq 0,35$ mikrogram/mL olan PREVENAR 13 uygulanmış bebeklerin yüzdesi %98,2 (çalışma 006) ve %63,5’tir (çalışma 004).

PREVENAR 13, çalışma 004 ve 006’da aşındaki 13 serotipin tümüne karşı fonksiyonel antikorlar açığa çıkarmıştır. Gruplar arasında, ortak 7 serotip için OPA titreleri $\geq 1:8$ olan gönüllülerin oranı açısından hiçbir farklılık yoktur. Yedi ortak serotipin her biri için, PREVENAR 13 alan bebeklerin $> \%96$ ve $> \%90$ ’ı, sırasıyla çalışma 006 ve 004’te primer serilerden bir ay sonra $\geq 1:8$ OPA titrelerine ulaşmıştır.

Çalışma 004/006’da PREVENAR 13 ek 6 serotipin her biri için primer serilerden bir ay sonra %91,4 ile %100 oranında $\geq 1:8$ OPA titreleri sağlamıştır. Serotip 1, 3 ve 5 için fonksiyonel antikor (OPA) geometrik ortalama titreleri, diğer ek serotiplerin her biri için elde edilen titrelerden daha düşüktür; koruyucu etkililiğe ilişkin bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

İnfanlarda İki-Dozluk Primer Serilerden Sonra Bağışıklama Yanıtları

İnfanlarda iki dozdan sonra elde edilen immünojenisite, dört çalışmada dokümanite edilmiştir. İkinci dozdan bir ay sonra $\geq 0,35$ mikrogram/mL düzeyinde bir pnömokokal anti-kapsüler polisakkarid IgG konsantrasyonuna ulaşılan bebeklerin yüzdesi, 13 aşı serotipinden 11’inde %79,6- %98,5 arasında değişmektedir. İki ve dört ay rejiminin kullanıldığı çalışmaların tümünde serotip 6B (%27,9 ile %57,3) ve 23F (%55,8 ile %68,1) için bu antikor konsantrasyon eşliğine ulaşan bebeklerin oranı, 3, 5 ay rejiminin kullanıldığı bir çalışmada serotip 6B için elde edilen %58,4 ve 23F için elde edilen %68,6’dan düşüktür. Rapel dozundan sonra, 6B ve 23F dahil aşındaki tüm serotiplere karşı elde edilen bağışıklık yanıtları, iki dozluk bir primer seri ile yapılan uygun bağışıklama ile uyumludur. İngiltere’de yapılan bir çalışmada, PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonu ve PREVENAR 13 kollarında 6B ve 23F dahil tüm serotiplere karşı, iki ve dört aydaki primer serilerden ve 12 aydaki rapel dozundan sonra elde edilen fonksiyonel antikor (OPA)

yanıtları karşılaştırılabilir düzeydedir. PREVENAR 13 alanlarda, OPA titresi $\geq 1:8$ olanların oranı, primer serilerden sonra en az %87 ve rapel dozundan sonra en az %93'tür. Serotip 1, 3 ve 5 için OPA geometrik ortalama titreleri, diğer ek serotiplerin her biri için elde edilen titrelerden daha düşüktür; bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

İki-Doz ve Üç-Dozluk Primer Serilerden Sonra Rapel Yanıtları

Rapel dozundan sonra, 13 serotipin tümü için antikor konsantrasyonları rapel öncesi düzeylere göre yükselmiştir. Rapel sonrası antikor konsantrasyonları, 12 serotip için primer bebek serilerinden sonra elde edilen düzeyden daha yüksektir. Bu gözlemler, uygun bağışıklama (bağışıklama belleğinin indüksiyonu) ile uyumludur. Rapel dozundan sonra serotip 3 için bağışıklık yanıtı, primer bebek serilerinden sonra görülenlerden daha yüksek bulunmamıştır; serotip 3 bağışıklık belleğinin indüksiyonuna ilişkin bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

İki doz veya üç doz primer bebek serilerinin ardından uygulanan rapel dozundan sonra elde edilen antikor yanıtları, 13 aşı serotipinin tümü için karşılaştırılabilir düzeydedir.

7 ay-5 yaş arasındaki bebek ve çocuklarda uygulanan yaşa uygun bağışıklama şemaları (bölüm 4.2'de anlatıldığı şekilde), 13 serotipin her biri için en az üç dozluk primer bebek serilerinde elde edilenlerle karşılaştırılabilir düzeyde antikapsüler polisakkarid IgG antikor yanıtları ile sonuçlanmıştır.

4 doz PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu (PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ile 3 doz infant serisi ve takiben 12. ayda PREVENAR 13) ya da 4 doz PREVENAR 13'ten en az 2 yıl sonra tek doz PREVENAR 13 alan sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada antikor devamlılığı ve bağışıklık hafızası değerlendirilmiştir.

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu veya PREVENAR 13 ile aşılama hikayesinden bağımsız olarak yaş ortalaması 3,4 olan çocuklara uygulanan tek doz PREVENAR 13, hem ortak 7 serotip için hem de ilave 6 serotip için güçlü bir antikor cevabı indüklemiştir.

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun 2000 yılında kullanıma sunulmasından sonra elde edilen pnömokok hastalığı sürveyans verileri, bebeklikte PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ile elde edilen bağışıklığın zaman içinde azaldığını göstermemektedir.

Preterm bebekler

2, 3, 4 ve 12 aylıkken uygulanan PREVENAR 13'ün güvenliliği ve immünojenisitesi yaklaşık prematüre doğmuş 100 bebek (ortalama Tahmini Gebelik Yaşı [TGY], 31 hafta; aralık 26-36 hafta) değerlendirilmiş ve zamanında doğmuş yaklaşık 100 bebekle (ortalama TGY, 39 hafta; aralık 37-42 hafta) karşılaştırılmıştır.

Preterm ve term bebeklerde bağışıklık yanıtları, seri bebek aşılarından 1 ay sonra pnömokok polisakkarid IgG bağlayıcı antikor konsantrasyonu $\geq 0,35$ mikrogram/mL olan denek oranı kullanılarak karşılaştırılmıştır. PREVENAR 13 ile PREVENAR'ın immünojenisite karşılaştırmalarında kullanılan bu yaklaşım WHO (Dünya Sağlık Örgütü) kılavuzlarına dayanmaktadır.

Preterm grubunda seri aşılarından 1 ay sonra serotip 5 (%71,7), 6A (%82,7) ve 6B (%72,7) dışında pnömokok polisakkarid IgG bağlayıcı antikor konsantrasyonu $\geq 0,35$ mikrogram/mL olan denek oranı %85'in üzerindedir. Bu 3 serotip ile preterm bebekler arasında yanıt alınan denek oranı term bebeklere göre belirgin şekilde daha düşüktür. Oyun çağı çocuklarına uygulanan dozdan yaklaşık bir ay sonra, her grupta aynı antikor konsantrasyon eşğine ulaşan denek oranı, serotip 3 (preterm

bebeklerde %71 ve term bebeklerde %79) dışında >%97'dir. Preterm bebeklerde tüm serotiplerle immünolojik hafıza sağlanıp sağlanmadığı bilinmemektedir. Genellikle, serotipe özgü IgG GMC'ler preterm bebeklerde term bebeklere göre daha düşüktür.

Seri aşılarından sonra OPA GMT'ler, preterm bebeklerde daha düşük olan serotip 5 dışında term bebekler ile preterm bebeklerde benzerdir. Seri bebek dozlarına göreli oyun çağı çocuklarına uygulanan dozdan sonra OPA GMT'ler term bebeklerde 13 serotipten 10'una (1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 18C, 19A ve 23F) kıyasla preterm bebeklerde 13 serotipin 4'ünde (4, 14, 18C ve 19F) benzer veya daha düşük ve 6'sında (1, 3, 5, 7F, 9V ve 19A) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

PREVENAR 7 ile tam olarak bağışıklık kazanmış çocuklar (12-59 ay)

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun (2 ya da 3 doz primer seri aşıya ek olarak rapel) ile tam olarak bağışıklık kazanmış kabul edilen çocuklarda tek doz PREVENAR 13 uygulandıktan sonra serum IgG düzeyleri $\geq 0,35$ mikrogram/mL ve OPA titreleri $\geq 1:8$ olan çocuk oranı en az %90'dır. Yine de, PREVENAR 13 ile önceden en az bir kez aşılanmış çocuklar ile kıyaslandığında 6 ek serotipten 3'ünde (serotip 1, 5 ve 6A) daha düşük IgG GMC ve OPA GMT elde edilmiştir. Düşük GMC ve GMT'lerin klinik açıdan önemi halen bilinmemektedir.

Aşılanmamış çocuklar (12-23 ay)

Aşılanmamış çocuklarda (12-23 ay) PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ile yürütülen çalışmalarda, 6B ve 23F için 3-doz seri bebek aşıları ile sağlananlara benzer serum IgG konsantrasyonları sağlamak için 2 doz gerektiği belirlenmiştir.

5-17 yaş arası çocuk ve adölesanlar

%17,4'ü astım hastası olan (pnömokokal enfeksiyonlara daha yatkın) 592 sağlıklı çocuk ve adölesanların katıldığı açık etiketli bir çalışmada PREVENAR 13 tüm 13 serotipe karşı bağışıklık cevabı sağlamıştır. Daha önce en az bir doz PREVENAR ile aşılanmış 5-10 yaş arası çocuklara ve daha önce hiç pnömokokal bir aşı ile aşılanmamış 10-17 yaş arası çocuk ve adölesanlara bir doz PREVENAR 13 verilmiştir.

Hem 5-10 yaş arası çocukların hem de 10-17 yaş arası çocuk ve adölesanların PREVENAR 13'e verdiği bağışıklık cevabı PREVENAR ile ortak 7 serotipte ve 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda bebeklere uygulanan 4. doz sonrası serum IgG ile ölçülen bağışıklık cevabı ile karşılaştırıldığında PREVENAR 13'te olan diğer 6 ek serotipte PREVENAR 7V'den düşük değildir.

10-17 yaş arası çocuk ve adölesanlarda aşılardan bir ay sonraki OPA GMT'ler 5-10 yaş grubunun OPA GMT'lerinden 13 serotipin 12 sinde (serotip 3 hariç) eşit veya yüksektir.

Subkütan uygulamadan sonra bağışıklık yanıtları

Subkütan yoldan uygulanan PREVENAR 13 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda toplam 4 doz alan 185 sağlıklı Japon bebek ve çocukları ile yürütülen karşılaştırmaz çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada güvenilirlik ve immünojenitenin genellikle kas içi uygulama çalışmalarında yapılan gözlemlerle benzerliği kanıtlanmıştır.

PREVENAR 13 Etkinliği

Invazif Pnömonokokal Hastalık

İngiltere Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayımlanan veriler, PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun primer 2 dozluk bebek serisi ve ikinci yıldan itibaren verilen rapel doz aşılamasının başlamasından 4 yıl sonra %94 aşılama oranı ile İngiltere ve Galler Bölgesi'ndeki 7 aşı

serotipinin neden olduğu hastalıkta %98 oranında (%95 GA 95-99) azalma meydana geldiğini göstermiştir. Akabinde PREVENAR 13'e geçilmesinden dört yıl sonra, PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunda bulunan ortak 7 serotipe bağlı IPH insidansında, 2 yaş altı çocuklarda %76 ve 5-14 yaş arası çocuklarda %91 arasında değişen oranda azalma görülmüştür. PREVENAR 13'teki 5 ilave serotipin her biri için görülen serotipe spesifik azalmalar (serotip 5'e bağlı IPH vakası gözlenmemiştir) yaş grubuna göre Tablo 1'de gösterilmiş olup, 5 yaş altındaki çocuklarda %68 (serotip 3) ile %100 (serotip 6A) arasında değişmektedir. Aşılamanın etkisindeki azalmalar, PREVENAR 13'le aşılanmamış olan daha büyük yaş gruplarında da gözlenmiştir (dolaylı etki).

Tablo 1: İngiltere ve Galler'deki 2013/14 dönemi ile 2008/09-2009/10 (2008/10) dönemi karşılaştırıldığında serotip spesifik vaka sayısı ve IPH insidansında yaş gruplarına göre azalma

	<5 yaş			5 - 64 yaş			≥65 yaş		
	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Insidans azalması (%95 GA*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Insidans azalması (%95 GA*)	2008-10 [§]	2013/14 [§]	% Insidans azalması (%95 GA*)
PREVENAR 13 tarafından kapsanan ek serotipler									
1	59 (54)	5 (5)	%91 (%98-%68)**	458 (382)	77 (71)	%83 (%88-%74)**	102 (89)	13 (13)	%87 (%94-%72)**
3	26 (24)	8 (8)	%68 (%89-%6)	178 (148)	73 (68)	%59 (%72-%38)**	256 (224)	143 (146)	%44 (%57-%27)**
6A	10 (9)	0 (0)	%100 (%100-%62)**	53 (44)	5 (5)	%90 (%97-%56)**	94 (82)	5 (5)	%95 (%99-%81)**
7F	90 (82)	8 (8)	%91 (%97-%74)**	430 (361)	160 (148)	%63 (%71-%50)**	173 (152)	75 (77)	%56 (%70-%37)**
19A	85 (77)	7 (7)	%91 (%97-%75)**	225 (191)	104 (97)	%54 (%65-%32)**	279 (246)	97 (99)	%65 (%75-%53)**
[§] Serotiplendirilmiş örneklerin oranı, eksik yaş, 2009/10'a göre payda ve 2009/10'a kadar IPH'daki trend için düzeltme yapıldı (sonrasında herhangi bir trend düzeltmesi uygulanmadı) . * %95 GA, 2000-06 pre-Prevenar tüm IPH verilerininin modellemesinden görülen 2.1'in aşırı dağılımına dayalı bir Poisson aralığından yükseltildi. ** p=0,002 iken 6A'yı kapsamaması için p<0,005									

Otitis media (OM)

İsrail’de gerçekleştirilmiş ve yayınlanmış bir çalışmada 2 dozluk primer seriye ilave ikinci yıldan itibaren yapılan rapel doz aşılama ile, 2 yaşından küçük OM’li İsraili çocuklarda orta kulak sıvısından yapılan timpanosentez ile kültüre dayalı popülasyon bazlı aktif sürveyans sisteminde 13V’li aşının OM üzerindeki etkisi gösterilmiştir.

PREVENAR 7V’ın ve ardından PREVENAR 13’ün kullanımını takiben PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonunun serotipleri artı serotip 6A için 1000 çocukta (%95) insidans oranı 2,1’den 0,1’e, PREVENAR 13’te ise diğer 1, 3, 5, 7F ve 19A serotipleri için 1000 çocukta (%89) 0,9’dan 0,1’e gerilemiştir. OM’nin 1000 çocuk (%78) başına yıllık genel pnömokok insidans oranı 2004 Temmuz (PREVENAR 7V başlanmadan önce) ve Haziran 2013 (PREVENAR 13 başladıktan sonra) arasında 9,6’dan 2,1’e düşmüştür.

Pnömoni

Fransa’da gerçekleştirilen ve PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonundan PREVENAR 13’e geçiş önce ve sonrasındaki dönemleri karşılaştıran çok merkezli gözlemsel bir çalışmada, acil servisteki yaşları 1 ay ila 15 yıl arasında değişen çocuklardaki toplum kaynaklı pnömoni (TKP) vakalarının tümünde %16 oranında (2060’dan 1725’e) düşüş saptanmıştır. Plevral effüzyonlu TKP vakalarında %53 (167’den 79’a) ($p<0,001$), mikrobiyolojik olarak doğrulanan pnömokokal TKP vakalarında ise %63 (64’ten 24’e) ($p<0,001$) oranında azalma meydana gelmiştir. PREVENAR 13 ile aşılamanın başlamasından sonraki ikinci yılda PREVENAR 13’teki 6 ilave serotipe bağlı TKP vakalarının toplam sayısı 27 izolattan 7 izolata (%74) gerilemiştir.

Tüm nedenlere dayalı pnömoni vakalarındaki en belirgin azalma, daha küçük yaştaki aşıli <2 yaş grubu ve 2 ila 5 yaş arası grup için sırasıyla %31,8 (757 olgunun 516’sı) ve %16,6 (833 olgunun 695’i) olarak meydana gelmiştir. Daha büyük yaşta ve ağırlıklı olarak aşısız çocuklardaki (>5 yaş) insidans oranı çalışma süresince değişmemiştir.

PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonu ve ardından PREVENAR 13’ün, İsrail’in güneyindeki 5 yaş altı çocuklarda etkisini göstermek amacıyla 2 doz başlangıç serisi ve ikinci yaş rapel doz kullanılarak yapılan bir sürveyans çalışmasında PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonu başlanmadan önceki döneme kıyasla PREVENAR 13’ün başlanmasını takiben alveoler TKP’ye bağlı hastaneye yatışlarda %32 (%95 GA 39-22) ve ayaktan vizitlerde %68 (%95 GA 73-61) oranlarında azalma meydana gelmiştir.

PREVENAR 13’ün nazofaringeal taşınma üzerindeki etkisi

Fransa’da akut otitis media öyküsü olan çocuklarla yapılan bir gözlemsel çalışmasında, PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonu ve akabinde PREVENAR 13’ün uygulanmasının ardından pnömokokal serotiplerin nazofaringeal (NP) taşıyıcılığındaki değişiklikler değerlendirilmiştir. PREVENAR 13, PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonu ile karşılaştırıldığında kombine 6 ek serotipin (ve serotip 6C) ve tek serotipler 6C, 7F, 19A’nın NP taşıyıcılığını anlamlı düzeyde azaltmıştır. Aynı zamanda serotip 3 için de taşıyıcılıkta bir azalma görülmüştür (%1,1’e karşı %2,5; $p=0,1$). Serotip 1 ve 5 için bir taşıyıcılık gözlenmemiştir.

Konjuge pnömokok aşılmasının nazofaringeal taşıyıcılığa etkisi, İsrail’de 2, 4, 6 ve 12 aylıkken PREVENAR 13 veya PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonu uygulanan bebeklerle yapılan randomize çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir. PREVENAR 13, PREVENAR’ın 7V içeren formülasyonu ile karşılaştırıldığında kombine 6 ek serotipin (ve serotip 6C) ve tek serotipler 1, 6A, 6C, 7F, 19A’nın yeni tanımlanmış NP taşıyıcılığını anlamlı düzeyde azaltmıştır. Serotip 3’te azalma görülmemiştir, serotip 5’te etkinin değerlendirilmesi için ise kolonizasyonun çok düşük olduğu bildirilmiştir. Kalan 7 ana serotipten 6’sı için, her iki aşı grubunda da benzer NP taşıyıcılık oranları gözlenmiştir; serotip 19F için anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Bu çalışmada, bir dizi antibiyotiğe karşı duyarlı olmayan *S. pneumoniae* serotipleri 19A, 19F ve 6A'nın azalmış oldukları kaydedilmiştir. Bu azalmalar, serotipe ve antibiyotiğe bağlı olarak %34 ila %62 oranları arasında değişmektedir.

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun bebekler ve çocuklarda koruyucu etkililiği

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun etkililiği Northern California Kaiser Permanente (NCKP) çalışması ile Finlandiya Otitis Media çalışması (FinOM) olarak iki büyük çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaların her ikisi de randomize, çift-kör, aktif-kontrollü çalışmalar olup bebeklere 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda olmak üzere dört dozluk seriler şeklinde PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ya da kontrol aşısı (NCKP, meningokokkal serogrup C CRM-konjuge [MnCC] aşısı; FinOM, hepatit B aşısı) uygulanmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen etkinlik sonuçları (invazif pnömokokal hastalık, pnömoni ve akut otitis media için) aşağıda sunulmaktadır (Tablo 2):

Tablo 2: PREVENAR'ın 7V İçeren Formülasyonu Etkililiğinin Özeti¹			
Test	N	VE²	%95 GA
NCKP: Aşı-serotipine bağlı IPD ³	30.258	%97	85-100
NCKP: Toraks röntgeninde anormallik ile birlikte klinik pnömoni	23.746	%35	4-56
NCKP: Akut Otitis Media (AOM) ⁴	23.746		
Toplam epizodlar		%7	4-10
Tekrarlayan AOM (6 ayda 3 epizod veya 1 yılda 4 epizod)		%9	3-15
Tekrarlayan AOM (6 ayda 5 epizod veya 1 yılda 6 epizod)		%23	7-36
Timpanostomi tüpü yerleştirilmesi		%20	2-35
FinOM: AOM	1.662		
Toplam epizodlar		%6	-4-16
Tüm pnömokokal AOM		%34	21-45
Aşı-serotipine bağlı AOM		%57	44-67
¹ Protokolü tamamlayan hastalar			
² Aşı etkinliği			
³ Ekim 1995- 20 Nisan 1999			
⁴ Ekim 1995- 30 Nisan 1998			

65 yaş ve üzeri erişkinlerde etkililik çalışmaları

Aşı tipi pnömokokal TKP ve IPH'ye karşı etkililik Hollanda'da büyük çaplı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile (toplum kaynaklı pnömoni bağışıklama çalışması-CAPİTA) değerlendirilmiştir. 65 yaş ve üstü 84.496 denek 1:1 randomizasyon ile PREVENAR 13 veya plasebo ile tek doz aşılanmışlardır.

CAPİTA çalışması demografik özellikleri ve sağlık durumları açısından aşılama ihtiyacı olanlardan farklılık gösteren 65 yaş ve üzeri gönüllüleri kapsamaktadır.

Bu popülasyonun yaklaşık %2'sinde hastaneye yatırılmaya neden olan, akciğer filmi ile konfirme pnömoninin ilk epizodu tanımlanmış olup (n=1.814 denek) bunların 329'u pnömokokal TKP ve protokol gereği ve modifiye edilmiş tedavi amaçlı (mITT) popülasyonda 182 vakada AT (aşı serotipi) pnömokok TKP'dir. Primer sonlanım noktası (protokol gereği popülasyon) açısından %45,56 etkililikle sonuçlanan (%95.2 GA, 21,82-62,49; p=0,0006) 139 (49 PREVENAR 13:90 Plasebo) AT-TKP ilk epizodu belirlenmiştir.

Etkililik aynı zamanda protokol gereği popülasyonda iki sekonder sonlanım noktasına göre de kanıtlanmıştır. Bakteriyemik olmayan/invaziv olmayan (NB/NI) pnömokok TKP Sekonder sonlanım noktasında %45,00 etkililikle sonuçlanan (%95,2 GA, 14,21-65,31; p=0,0067) 93 (33 PREVENAR 13:60 Plasebo) vakada NB/NIVT pnömokok TKP ilk epizodu görülmüştür. IPH

Sekonder sonlanım noktasında %75,00 etkililikle sonuçlanan (%95,2 GA, 41,06–90,87; p=0,0005) 35 (7 PREVENAR 13:28 Plasebo) vakada VT IPD ilk epizodu görülmüştür.

AT pnömokok TKP, NB/NI AT pnömokok TKP ve AT-IPH'nın ilk epizoduna karşı koruyucu etkililik süresi 4 yıllık çalışma boyunca uzamıştır.

Çalışma alt gruplarda etkililiğin kanıtlanması için tasarlanmamıştır ve 85 yaş ve üstü denek sayısı bu yaş grubunda etkililiğin kanıtlanması için yeterli değildir.

Erişkinlerde (≥18 yaş) PREVENAR 13 İmmünojenisite Klinik Çalışmaları

Erişkinlerde, korumanın başladığı serotipe özgü pnömokok polisakkarid IgG bağlayıcı antikor konsantrasyonu için bir antikor eşik değeri tanımlanmamıştır. Tüm pivot klinik çalışmalarda invaziv pnömokokal hastalık ve pnömoniye karşı potansiyel etkililiğin değerlendirilmesinde gösterge olarak bir serotipe özgü opsonofagositoz deneyi (OPA) kullanılmıştır. Her aşılama 1 ay sonra ölçülen geometrik ortalama OPA titreleri (GMT) hesaplanmıştır. OPA titreleri, pnömokokların sağkalımını en az %50 oranında azaltan en yüksek serum dilüsyonunun tersi olarak ifade edilmektedir.

PREVENAR 13 pivot çalışmaları 13 serotip için fonksiyonel OPA antikor yanıtlarının aşılama yapıldıktan 1 ay sonra ruhsatlandırılmış 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı ile ortak 12 serotipe [1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F] eşdeğer olduğunu ve bazı serotiplerde ise üstün olduğunu göstermek için tasarlanmıştır. PREVENAR'a özgü olan serotip 6A'ya alınan yanıt spesifik OPA titresi aşılama öncesi düzeylerin üzerinde 4 kat artış belirlenerek değerlendirilmiştir.

Avrupa ve ABD'de yaşları 18 ile 95 arasında değişen farklı yaş gruplarında PREVENAR 13'ün immünojenisitesinin değerlendirildiği beş klinik çalışma yürütülmüştür. Halen PREVENAR 13 ile yürütülen klinik çalışmalar, çalışmaya katılmadan 5 yıl önce bir veya daha fazla 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı ile aşılanmış 65 yaş üzeri erişkinler de dahil 18 yaş ve üzeri erişkinlere ait immünojenisite verileri sağlamaktadır. Her çalışmaya sağlıklı erişkinler ve bireyleri pnömokok enfeksiyonu (örn. Kronik Kardiyovasküler hastalık, astım dahil kronik pulmoner hastalık, renal bozukluklar ve diyabet mellitus, alkolik karaciğer hastalığı dahil kronik karaciğer hastalığı) geçirmelerine yatkın hale getiren altta yatan stabil bir hastalığı olan immünkompetan erişkinler ve sigara ve alkol tüketimi gibi risk faktörleri olan erişkinler dahil edilmiştir.

PREVENAR 13'ün immünojenisite ve güvenliliği daha önce pnömokok polisakkarid aşısı ile aşılanmış olanlar dahil 18 yaş ve üstü erişkinlerde kanıtlanmıştır.

PPSV23 ile Aşılanmamış Erişkinlerde Gerçekleştirilen Klinik Çalışmalar

ABD'de PREVENAR 13 için yapılan kontrollü modifiye çift kör bir klinik çalışmada (Çalışma 1), PREVENAR 13 ya da PPSV23 alacak, yaşları 60 ila 64 arasında değişen daha önce PPSV23 ile aşılanmamış erişkinler rastgele seçilmiştir (1:1). Buna ek olarak, yaşları 50 ila 59 ve 18-49 yaş arasında değişen erişkinler çalışmaya alınmış ve bu kişilere 1 doz PREVENAR 13 (açık etiketli) verilmiştir.

Yaşları 60 ila 64 arasında değişen erişkinlerde, PREVENAR 13 tarafından oluşturulan OPA GMT'leri, her iki aşıda ortak 12 serotip için PPSV23 tarafından oluşturulanlara eşit veya daha fazla olmuştur. 9 serotip için OPA titrelerinin PREVENAR 13 ile aşılanan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Yaşları 50 ila 59 arasında değişen erişkinlerde PREVENAR 13 tarafından oluşturulan OPA antikor GMT'leri, 13 serotipin tamamı için yaşları 60 ila 64 arasında değişen erişkinlerde PREVENAR 13 tarafından oluşturulan ilgili OPA antikor GMT'lerine eşit etkinlikte bulunmuştur. 9 serotiple ilgili bağışıklık yanıtları yaşa bağlıdır ve 50-59 yaşındaki erişkinlerde 60-64 yaşındaki erişkinlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazladır.

Tek doz PREVENAR 13 alan 50 yaş ve üstü yetişkinlerde 6A serotip için OPA titreleri tek doz PPSV23 alan 60 yaş ve üstü yetişkinlere nazaran anlamlı ölçüde daha fazladır.

Daha Önce PPSV23 ile Aşılanmış Erişkinlerde Gerçekleştirilen Klinik Çalışmalar

PREVENAR 13 ve 23-valanlı pnömokok polisakkarid aşısına alınan bağışıklık yanıtları çalışmaya katılmadan en az 5 yıl önce tek doz pnömokok polisakkarid aşısı olan 70 yaş ve üstü erişkinlerde birebir kafakafaya karşılaştırma çalışmasında karşılaştırılmıştır.

Klinik çalışma başlamadan en az 5 yıl önce pnömokok polisakkarid aşısı olmuş erişkinlerde 12 ortak serotip için PREVENAR 13 ile elde edilen OPA GMT değerleri 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı ile elde edilen değerlerle eşdeğerdir. Ayrıca, bu çalışmada 12 ortak serotipin 10'unda OPA GMT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu belirlenmiştir. PREVENAR 13 ile aşılandıktan sonra serotip 6A'ya alınan bağışıklık yanıtları 23-valan pnömokok polisakkarid aşısına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazladır.

Klinik çalışma başlamadan en az 5 yıl önce 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı olmuş 70 yaş ve üstü erişkinlerde PREVENAR 13 aşısı yapıldıktan bir yıl sonra OPA titreleri aşılama bir ay sonrasına göre düşmüş olsa da tüm serotiplerde OPA titreleri başlangıç düzeylerine göre yüksek olmaya devam etmiştir.

PPSV23 ile Aşılanmamış Erişkinlerde Art Arda PREVENAR 13 ve PPSV23 Aşılması Klinik Çalışması

Yaşları 60 ila 64 arasında değişkenlik gösteren PPSV23 ile aşılanmamış erişkinlerde gerçekleştirilen randomize bir klinik çalışmada (Çalışma 3), 223 kişiye önce PPSV23 ve bir sene sonra da PREVENAR 13 (PPSV23/PREVENAR 13) ve 478 kişiye sadece PREVENAR 13 verilmiştir. OPA antikor titreleri PREVENAR 13 aşılamaından 1 ay sonra ölçülmüştür.

PPSV23'ten bir sene sonra PREVENAR 13 ile aşılanaanlara OPA GMT'ler, sadece PREVENAR 13 ile aşılanaanlara karşılaştırıldığında azalmıştır. Buna benzer olarak, Çalışma 2'de önceden PPSV23 ile aşılanmış ≥ 70 yaşındaki erişkinlerde yapılan araştırma amaçlı analizlerde, sadece PREVENAR 13 ile aşılanaanlara karşılaştırıldığında PPSV23'ten bir yıl sonra PREVENAR 13 ile aşılamaıda OPA GMT'lerin azaldığı gözlenmiştir.

Ayrıca Çalışma 3'te, 266 kişi PREVENAR 13 ve bir yıl sonrasında PPSV23 ile aşılanmıştır (PREVENAR 13/PPSV23). PREVENAR 13'ten bir yıl sonra uygulanan PPSV23'ün ardından OPA antikor GMT'leri (PREVENAR 13/PPSV23), 12 ortak serotip için PPSV23 tek dozundan (N=237) sonrakilere düşük bulunmamıştır [GMT oranı (PPSV23'ye göre PREVENAR 13/PPSV23) için %95 GA alt limiti $>0,5$ olmuştur]. Yaşları 60 ila 64 arasında değişen PPSV23 ile aşılanmamış erişkinlerde gerçekleştirilen Çalışma 1'de, 108 kişiye PPSV23'ten 3,5 ila 4 yıl sonra PPSV23 verilmiş (PREVENAR 13/PPSV23) ve 414 kişiye tek doz PPSV23 verilmiştir. Çalışma 3'teki bir yıllık doz uygulama süresiyle karşılaştırıldığında genel olarak serotipe özgü daha yüksek OPA GMT oranları [(PREVENAR 13/PPSV23)/PPSV23] gözlenmiştir.

PPSV23 ile Aşılanmamış Erişkinlerde Mevsimsel Trivalan İnfluenza Aşısı (TIV) ile Eş Zamanlı Uygulanmış PREVENAR 13'ü Değerlendirme Klinik Çalışmaları

İki randomize, çift kör klinik çalışma; yaşları 50 ila 59 arasında değişen PPSV23 aşılanmamış erişkinlerde (ABD'de gerçekleştirilen Çalışma 5) ve ≥ 65 yaşındaki erişkinlerde (Avrupa'da gerçekleştirilen Çalışma 6) inaktif TIV (Sonbahar 2007/Bahar 2008 TIV, A/H1N1, A/H3N2 ve B suşları) ile eş zamanlı uygulanan PREVENAR 13'ün immünojenitesini değerlendirmiştir.

Her bir klinik çalışmada, bir gruba aynı anda PREVENAR 13 ve TIV ve bunun ardından yaklaşık bir ay sonra plasebo verilmiştir. Diğer gruba, aynı anda TIV ve plasebo ve yaklaşık bir ay sonra da PREVENAR 13 verilmiştir.

TIV tarafından oluşturulan antikor yanıtları, TIV aşılmasından bir ay sonra hemaglutinasyon inhibisyon tayini (HAI) yoluyla ölçülmüştür. Her TIV suşu için HAI titresinde ≥ 4 kat artış görülen (yanıt veren) olguların oranı, aşılama 1 ay sonra değerlendirilmiştir. İki grup arasındaki (eşlik eden ekisi (TIV+Plasebo)) yanıt verenlerin oranlarındaki farklılık için %95 GA alt limiti -%10'dan daha fazlaysa, her bir TIV aşısı için daha düşük olmadığı gösterilmiştir.

Yaşları 50 ila 59 arasında değişen olgularda, sadece TIV ile karşılaştırıldığında TIV ile eş zamanlı uygulanan PREVENAR 13'ten sonra 3 TIV suşunun her biri için daha düşük olmadığı gösterilmiştir.

≥ 65 yaşındaki olgularda, A/H1N1 ve B-suşları için daha düşük olmadığı gösterilirken -%10,4 değerinde %95 GA alt limiti olan A/H3N2 için gösterilmemiştir.

Çalışmalar ayrıca, sadece PREVENAR 13 uygulamasına kıyasla PREVENAR 13'ün TIV ile eş zamanlı uygulanması durumunda PREVENAR 13 antikor yanıtlarını değerlendirmiştir. Antipolisakkarid bağlayıcı antikor yanıtları (IgG), bir olgu alt grubunda PREVENAR 13 aşılmasından bir ay sonra ELISA IgG ile ölçülmüştür. IgG GMC oranları için 2 yönlü %95 GA alt limitinin (Sadece PREVENAR 13'e göre PREVENAR 13 + TIV) $>0,5$ olması halinde, daha düşük olmadığı gösterilmiştir. Bir post-hoc analizde, OPA antikor yanıtları aynı kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Yaşları 50 ila 59 arasında değişen olgularda ELISA ile ölçülen PREVENAR 13 IgG antikor yanıtları, sadece PREVENAR 13 uygulaması ile karşılaştırıldığında TIV ile eş zamanlı uygulanan PREVENAR 13'ten sonra 13 serotipin tamamı için daha düşük olmamıştır ve OPA GMT oranlarındaki bu durum, 13 serotipten 8'i için de gözlenmiştir.

≥ 65 yaşındaki olgularda ELISA ile ölçülen PREVENAR 13 IgG antikor yanıtları, sadece PREVENAR 13 uygulaması ile karşılaştırıldığında TIV ile eş zamanlı uygulanan PREVENAR 13'ten sonra 13 serotipten 12'si için eşit veya daha fazla olmuştur ve OPA GMT oranlarının eşit veya fazla oluşu, 13 serotipten 10'u için gözlenmiştir.

Özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgiler

Aşağıda belirtilen hastalıklara sahip kişilerde pnömokok hastalığı riski artmaktadır. Bu özel popülasyonlarda PREVENAR 13'ün sağladığı antikor düzeylerinin klinik önemi bilinmemektedir.

Orak hücreli anemi hastalığı

Çalışmaya alınmadan en az 6 ay öncesinde bir veya iki doz 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı olmuş, yaşları 6 ile 18 yaş arasında değişen orak hücreli anemisi olan 158 çocuk ve adölesana 6 ay arayla 2 doz PREVENAR 13 aşısının uygulandığı bir açık etiketli tek kollu çalışma Fransa, İtalya, İngiltere, ABD, Lübnan, Mısır ve Suudi Arabistan'da yürütülmüştür. İlk aşılama 1 ay sonra PREVENAR 13'ün neden olduğu hem IgG GMC hem de OPA GMT testleri ile ölçülen antikor düzeyleri aşılama öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. İkinci dozdan sonraki bağışıklık yanıtları birinci dozdan sonraki yanıtlara benzerdir. İkinci dozdan bir yıl sonra hem IgG GMC hem de OPA GMT ile ölçülen antikor düzeyleri sayısal olarak aynı olan serotip 3 ve 5 dışında ilk PREVENAR 13 dozundan önceki düzeylerden yüksektir.

HIV enfeksiyonu

Daha önce pnömokok aşısı olmamış çocuklar ve erişkinler

CD4 \geq 200 hücre/mikrolitre (ortalama 717,0 hücre/mikrolitre), viral yükü < 50.000 kopya/mL (ortalama 2090,0 kopya/mL) olan, AIDS'e bağlı hastalığı olmayan ve daha önce bir pnömokok aşısı olmamış HIV ile enfekte çocuklar ve erişkinlere 1 ay arayla 3 doz PREVENAR 13 uygulanmıştır. Genel tavsiyeler uyarınca, bu aşılamanın ardından tek doz 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı yapılmıştır. Her aşı dozundan yaklaşık 1 ay sonra 259-270 değerlendirilebilir deneğin bağışıklık yanıtları değerlendirilmiştir. İlk dozdan sonra, PREVENAR 13'ün neden olduğu hem IgG GMC hem de OPA GMT testleri ile ölçülen antikor düzeyleri aşılamadan önceki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. İkinci ve üçüncü doz PREVENAR 13'ten sonra bağışıklık yanıtları ilk dozdan sonraki yanıtlara benzer ya da daha yüksektir.

Daha önce 23-valanlı pnömokok polisakkarid aşısı ile aşılanmış erişkinler

HIV ile enfekte, CD4 \geq 200 hücre/mikrolitre (ortalama 609,1 hücre/mikrolitre), viral yükü <50.000 kopya/mL (ortalama 330,6 kopya/mL) olan, AIDS'e bağlı hastalığı olmayan ve çalışmaya alınmadan en az 6 ay önce 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı ile aşılanmış 18 yaş ve üstü erişkinlere kayıt anında ve ilk dozdan 6 ay ve 12 ay sonra olmak üzere toplamda 3 doz PREVENAR 13 aşısı uygulanmıştır. Her PREVENAR 13 aşı dozundan yaklaşık 1 ay sonra 231-255 değerlendirilebilir deneğin bağışıklık yanıtları incelenmiştir. İlk dozdan sonra, PREVENAR 13'ün neden olduğu hem IgG GMC hem de OPA GMT testleri ile ölçülen antikor düzeyleri aşılamadan önceki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. İkinci ve üçüncü doz PREVENAR 13'ten sonra bağışıklık yanıtları ilk dozdan sonraki yanıtlara benzer ya da daha yüksektir. Çalışmada, 162 denek daha önce bir doz 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı, 143 denek daha önce 2 doz ve 26 denek ise daha önce 2'den fazla dozda 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı olmuştur. Daha önce iki veya daha fazla dozda 23-valan pnömokok polisakkarid aşısı olmuş deneklerde daha önce tek doz aşı olmuş deneklere benzer bağışıklık yanıtı alınmıştır.

Hematopoyetik kök hücre nakli

2 yaşında ya da sonra allojenik hematopoyetik kök hücre nakli (HSCT) olmuş ve altta yatan hastalığı hematolojik olarak tamamen gerileyen ya da lenfoma ve miyelom durumunda kısmi de olsa çok iyi gerileme görülen çocuklar ve erişkinlere dozlar arasında en az 1 ay ara verilerek üç doz PREVENAR 13 uygulanmıştır. İlk doz HSCT'den 3 ile 6 ay sonra uygulanmıştır. Üçüncü dozdan 6 ay sonra dördüncü PREVENAR 13 (rapel) dozu uygulanmıştır. Genel tavsiyeler uyarınca, dördüncü PREVENAR 13 dozundan bir ay sonra tek doz 23-valanlı pnömokok polisakkarid aşısı yapılmıştır. Aşılamadan yaklaşık bir ay sonra 168-211 değerlendirilebilir deneğin bağışıklık yanıtı IgG GMC testi ile ölçülmüştür. Her PREVENAR 13 dozundan sonra PREVENAR 13 antikor düzeylerinde artışa neden olmuştur. Dördüncü doz PREVENAR 13 uygulandıktan sonra bağışıklık yanıtları üçüncü doza göre tüm serotipler için anlamlı ölçüde artmıştır. Bu çalışmada fonksiyonel antikor (OPA) titreleri ölçülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, juvenil toksisitesi ve lokal tolerans çalışmaları şeklindeki konvansiyonel çalışmalara dayandırılan PREVENAR 13'ün temsili aşı formülasyonu ile yapılan çalışmalar, insanlarda hiçbir özel tehlikeye işaret etmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Alüminyum fosfat süspansiyonu
Sodyum klorür
Süksinik asit
Polisorbat 80 (E433)
Enjeksiyonluk su

Adjuvan için bölüm 2'ye bakınız.

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürünün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmaması gerekir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C – 8°C'de (buzdolabında) saklanmalıdır.
Dondurulmamalıdır. Aşı donmuş ise çözüp kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Dalma piston çubuğu tapası (latekssiz klorobutil lastik) ve koruyucu uç kapağı (latekssiz izopren bromobütil lastik) olan kullanıma hazır Tip I cam enjektör içinde enjeksiyonluk 0,5 mL süspansiyon (iğneli 1'lik, 10'luk ve 50'lik ambalaj)
Tüm ticari şekiller piyasada bulunmayabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Saklama sırasında, beyaz bir tortu ve berrak bir sıvı görülebilir. Bu ilacın bozulduğunu göstermez.

Aşı, şırıngadan hava çıkarmadan önce homojen beyaz bir süspansiyon elde etmek için iyice çalkalanmalı ve uygulanmadan önce fiziksel görünümünün değişimi ve/veya herhangi bir partikülât madde bakımından görsel olarak kontrol edilmelidir. Bunların dışında bir görünüm olması halinde kullanmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş. Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy-İSTANBUL
Telefon no: (212) 310 70 00 - Faks no: (212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

2

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 07.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi : 09.10.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ