

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 taşıyıcı proteine konjuge edilmiş ve alüminyum fosfat (0.125 mg alüminyum) üzerine adsorbe ettirilmiş.

Yardımcı maddeler :

Sodyum klorür 4.25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril, enjeksiyon için 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 pnömokkal hastalıklardan ve pnömoniden korunma için riskin artmış olduğu çocuk ve adölesanlarda endikedir.

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

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

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

-50 yaş ve üzeri yetişkinlerde

PREVENAR 13, 50 yaş ve üzeri yetişkinlerde *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 polisakkarit 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 bir 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 aşılarıyla 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. (bakınız 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'den tek doz olarak alabilirler. PREVENAR 13 dozu PREVENAR'ın (7 valanlı) final dozundan en az 8 hafta sonra uygulanmalıdır. (bakınız bölüm 5.1)

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

PREVENAR 13 tek doz olarak uygulanır.

50 yaş ve üzeri yetişkinler:

PREVENAR 13 tek doz olarak uygulanır.

Müteakip PREVENAR 13 dozu ile tekrar aşılama gerekliliği gösterilmemiştir.

Önceki pnömokokal aşılama durumundan bağımsız olarak 23-valanlı pnömokokal polisakkarit 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 yetişkinlerde 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 hücre 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 transplantlı (HKHT) bireylerde önerilen bağışıklama serisi her biri 0.5 ml olan 4 doz PREVENAR 13'den 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:

Geçerli değildir.

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 yetişkinlerden oluşmaktadır. Verilen antikör cevapları karşılaştırıldığında 65 yaş ve üzerindeki yetişkinlerdeki cevabın 50-59 yaş arası yetişkinlere kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. 50-59 yaş arası yetişkinlerle 65 yaş ve üstü yetişkinlerdeki güvenilirlik 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 pnömonokokal hastalığa karşı koruma sağlamayabilir.

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

Orak hücre hastalığı, HIV enfeksiyonu veya hematopoetik kök hücre transplantı 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.

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 antikör yanıtı verenlerin oranı (OPA titreleri $\geq 1:8$) yüksektir. Buna karşılık OPA geometrik 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 hücre hastalığı olan bebeklerde, yüksek riski olmayan gruplarda gözlenen benzer bir güvenlik 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). Pnömonokokal konjuge aşının kullanımı, *Streptococcus pneumoniae* kaynaklı invazif hastalıklar bakımından yüksek risk şartları taşıyan ≥ 2 yaş grubundaki çocuklarda (orak hücreli hastalık, aspleni, HIV enfeksiyonu, kronik hastalık veya zayıflatılmış bağışıklık gibi) 23-valan pnömonokokal polisakkarid aşısı kullanımının yerini tutmaz. Önerildiği takdirde, PREVENAR 13 ile önceden bağışıklanmış ve ≥ 24 ay üzerinde olan risk altındaki çocukların, 23-valan pnömonokokal polisakkarid aşısını almaları gerekir. 13 valan konjuge pnömonokok aşısı (PREVENAR 13) ve 23-valan polisakkarid pnömonokok aşısı arasındaki süre, 8 haftadan daha az olmamalıdır. Primer PREVENAR 13 serisi uygulanmış veya uygulanmamış çocuklara, 23-valan polisakkarid pnömonokok aşısı verilmesinin, PREVENAR 13'ün daha sonraki dozlarına düşük cevap oluşmasına neden olup olmayacağı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

İleri prematüre bebekler (doğum \leq gebeliğin 28. haftası) ve özellikle de solunum 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 pnömonokokal serotipleri 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 birlikte uygulandığında febril reaksiyon oranları PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ve Infanrix hexa birlikte uygulandığı zaman görülene benzerdir (bkz bölüm 4.8). PREVENAR 13 ile Infanrix hexa birlikte uygulanması ile konvülsiyon (ateşin eşlik ettiği veya ateş olmadan) ve hipotonik hiporesponsif atak (HHA) raporlanmasında artış görülmüştür (bkz bölüm 4.8).

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

PREVENAR 13, 0.5 mL'lik dozunda 4.25 mg sodyum klorür ihtiva eder. Yani esasında sodyum içermez. Bu sebeple herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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 birlikte verilebilir: difteri, tetanoz, aselüler veya tam hücre pertussis, *Haemophilus influenza* tip b, inaktif poliomiyelit, hepatit B, meningokokkal serogrup C, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği.

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 yetişkinlerde

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

50 yaş ve üzeri yetişkinlerde

PREVENAR 13 yetişkinlerde, mevsimsel trivalan influenza aşısı (TIV) ile birlikte uygulanabilir.

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

PREVENAR 13 TIV ile birlikte verildiğinde alınan bağışıklık cevabı, tek başına verildiğinde alımandan daha düşüktür. Bunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Diğer aşılarla birlikte kullanım araştırılmamıştır.

Değişik enjektabl aşılar her zaman farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

PREVENAR 13 ile 23 valanlı pnömokokkal polisakkarit aşının birlikte kullanımı çalışılmamıştır. Klinik bir çalışmada 23 valanlı pnömokokkal polisakkarit aşı ile aşılandıktan 1 yıl sonra, PREVENAR 13 ile aşılanan bireylerde tüm serotipler için elde edilen immün cevap 23 valanlı pnömokokkal polisakkarit 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. kısım 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 / Fertilite

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

Veri bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Pazarlama sonrası analiz raporlarına göre PREVENAR 13 ile birlikte Infanrix hexa alanlara oranla tek başına PREVENAR 13 alan grup kıyaslandığında ateş ile birlikte veya tek başına seyreden konvülsiyon ve HHA riski artmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen veya klinik vakalarda rapor edilen istenmeyen etkiler, her vücut sistemi 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 güvenilirliği, 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 birlikte uygulanmıştır (bkz., Bölüm 4.5).

Daha önceden aşılanmamış 354 çocuktaki (7 ay - 5 yaş arasında) güvenilirlik de değerlendirilmiştir. 6 haftalık-5 yaş arası bebek ve çocuklarda en sık rapor edilen advers reaksiyonlar aşılama-bölgesi reaksiyonları, ateş, irritabilite, iştah azalması ve uykuda artma ve/veya azalmadır.

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

Klinik Çalışmalardaki Advers Reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda, PREVENAR 13'ün güvenilirlik 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: Pireksi; irritabilite; aşılama bölgesinde herhangi bir eritem, endurasyon/şişme veya ağrı/hassasiyet; somnolans; uyku kalitesinde bozulma

Aşılama bölgesinde 2.5 cm-7.0 cm eritem veya endurasyon/şişme (büyük çocuklarda [2-5 yaş] ve rapel dozundan sonra)

Yaygın: Pireksi>39°C; aşılama bölgesinde hareket bozukluğu (ağrıya bağlı); aşılama bölgesinde 2.5 cm- 7.0 cm eritem veya endurasyon/şişme (bebeklerdeki bağışıklama serilerinden sonra)

Yaygın olmayan: Aşılama bölgesinde >7.0 cm eritem, endurasyon/şişme; ağlama

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ile ilgili Pazarlama-Sonrası Deneyimlerde Elde Edilen Advers Reaksiyonlar

Aşağıda yer alan advers ilaç reaksiyonları PREVENAR 13 ile ilgili klinik çalışmalarda gözlemlenmemişse de bu reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiş olduğundan 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 lenfatik sistem 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 hastalıkla

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: Pireksi

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

Özel popülasyonlar için ek bilgi

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

Yetişkin Yaş Grubu (18 Yaş ve Üzeri)

18 ila 95 yaşları arasındaki 7097 erişkini içeren 6 klinik çalışmada güvenlilik değerlendirildi. PREVENAR 13, 5667 erişkine uygulandı; 2616'sı (%46.2) 50 ile 64 yaşları arasındaydı ve 3051'i (%53.8) 65 yaşında veya daha üzerindeydi. PREVENAR 13 uygulananlardan 1916 erişkin daha önceden 23-valanlı pnömokok polisakkarit aşı ile çalışma aşılamasından en az 3 yıl önce aşılanmıştı; 3751'i ise 23-valanlı polisakkarit aşı aşılanmamıştı. Bu altı çalışmadan biri daha önce 23-valanlı polisakkarit aşı ile aşılanmamış ve PREVENAR 13 uygulanan 18-49 yaş arası yetişkinlerden (n=899) oluşmuştur.

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 geç yetişkinlerde 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

Tüm klinik çalışmalardaki her aşıdan sonra 14 gün boyunca günlük olarak lokal reaksiyonlar ve sistemik olayların bildirimini istendi. 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 bozuklukları

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 yetişkinlerde)

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 benel bozukluklar ve uygulama

Çok yaygın: Üşüme; yorgunluk; aşı yerinde eritem; aşı yerinde endürasyon/şişme; aşı yerinde ağrı/hassasiyet (aşılama bölgesinde ciddi ağrı/hassasiyet 18-39 yaş gurubundaki yetişkinlerde çok yaygın olarak görülür); kol hareketinde kısıtlılık (ciddi kısıtlılık 18-39 yaş gurubundaki yetişkinlerde çok yaygın olarak görülür)

Yaygın: Pireksi (18-29 yaş arasındaki yetişkinlerde çok yaygın olarak görülür.)

Yaygın olmayan: Aşı yeri bölgesine lokalize lenfadenopati

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

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 gözlemlendi.

Özel popülasyonlar için ek bilgiler

Pireksi ve kusmanın çok yaygın bulantının ise yaygın görülmesi dişında HIV enfeksiyonu olan yetişkinlerde yan etki sıklıkları benzerdir.

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

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, takibeden 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: Pnömonokokal aşılar

ATC kod: J07AL02

Bir taşıyıcı proteine (CRM₁₉₇) konjuge pnömokok polisakkaritlerden 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.

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun kullanıma sunulmasından önce Avrupa'da gerçekleştirilen serotip gözetim çalışmalarına dayanılarak PREVENAR 13'ün, 5 yaşın altındaki çocuklarda IPD (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 etiyolojilere 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, antibiyotiğe dirençli IPD'ye neden olan serotiplerin %90'ından çoğunu kapsadığı tahmin edilmektedir.

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

Yetişkinlerde, invazif pnömokok hastalığına ya da bakteremik olmayan pnömoniye karşı korumayı öngörmek için antipolisakkarit IgG eşik değeri tanımlanmamıştır. PREVENAR 13'ün yetişkinlerdeki immünojenisite çalışmaları fonksiyonel (opsonofagositik aktivite) OPA yanıtlarının (bir mikrokoloni OPA [mcOPA] ile ölçüldüğü üzere) ruhsatlı polisakkarit pnömokok aşısındaki (PPSV23) ortak serotiplere non inferiyor olduğunu, ortak olmayanlarda ise üstün olduğunu göstermek için tasarlanmıştır.

Infantlar, çocuklar ve adölesanlarda PREVENAR 13 İmmünojenisite Klinik Çalışmaları

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. 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 antipolisakkarit serotip spesifik IgG ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ 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.

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 ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ '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 ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ olan PREVENAR 13 uygulanmış bebeklerin yüzdesi %98.2 (çalışma 006) ve %63.5'dir (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 etkinliğe ilişkin bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

İnfantlarda İki-Dozluk Primer Serilerden Sonra Bağışıklama Yanıtları

İnfantlarda iki dozdan sonra elde edilen immünojenisite, dört çalışmada dokümanite edilmiştir. İkinci dozdan bir ay sonra $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 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 antikör 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 aşısındaki 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 antikör (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 antikör konsantrasyonları rapel öncesi düzeylere göre yükselmiştir. Rapel sonrası antikör 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 ve üç doz primer bebek serilerinin ardından uygulanan rapel dozundan sonra elde edilen antikör yanıtları, 13 aşı serotipinin tümü için karşılaştırılabilir düzeydedir.

PREVENAR 13'ün primer bebek serilerinden sonra bir rapel dozu veya daha büyük çocuklarda tek bir bağışıklama dozu şeklinde uygulanmasından sonra antikörlerin uzun süreli kalıcılığı araştırılmamıştır. PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun 2000 yılında kullanıma sunulmasından sonra elde edilen pnömokok hastalığı sürveyans verileri, bebekte PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ile elde edilen bağışıklığın zaman içinde azaldığını göstermemektedir.

6-17 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 6-10 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 6-10 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'de olan diğer 6 ek serotipte non inferiorudur.

10-17 yaş arası çocuk ve adölesanlarda aşılardan bir ay sonraki OPA GMT'ler 6-10 yaş grubunun OPA GMT'lerinden ile 13 serotipin 12 sinde (serotip 3 hariç) non inferiorudur.

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun Koruyucu Etkinliği

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun etkinliği 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) verilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen etkinlik sonuçları (invazif pnömokokal hastalık, pnömoni ve akut otitis media için) aşağıda sunulmaktadır (Tablo 1):

| Tablo 1: PREVENAR'ın 7V İçeren Formülasyonu Etkinliğinin Özeti¹ | | | |
|---|----------|-----------------------|---------------|
| Test | N | VE² | %95 CI |
| 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

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu immunojenitesine ilişkin ilave veriler: Orak hücre hastalıklı çocuklar

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun immunojenitesi orak hücre hastalığı olan 49 bebekte açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada araştırılmıştır. Çocuklar PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ile aşılanmış (2. aydan itibaren bir ay arayla 3 doz) ve bu çocukların 46 tanesine aynı zamanda 15-18 ay arasında 23-valan pnömokokal polisakkarit bir aşıda uygulanmıştır. Primer immunizasyondan sonra, çocukların % 95.6'sı PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunda bulunan yedi serotip için de en az 0.35 µg/mL'lik antikor seviyesine sahiptir. Polisakkarit aşılardan sonra yedi serotipe karşı antikorların konsantrasyonlarında önemli bir artış görülmüştür, bu immunolojik hafızanın sağlıklı bir şekilde oluştuğunu göstermektedir.

PREVENAR 13'ün Nazofaringeal Taşınma Üzerindeki Etkisi

Fransa'da akut otitis media öyküsü olan çocuklarla yapılan bir gözlemsel çalışmada, 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 aşılamanın 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. Etkinin değerlendirilebilmesi için kolonizasyon çok az olup Serotip 3 ve 5'de azalma görülmemiştir. Kalan 7 ana serotipten 6'sı için, her iki aşı grubunda da benzer NP taşıyıcılık oranları gözlenmiştir; serotip 19F için anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Yetişkinlerde PREVENAR 13 İmmünojenisite Klinik Çalışmaları

ABD ve Avrupa'da farklı yetişkin yaş gruplarında, daha önceden PPSV23 ile aşılanmamış ya da bir doz PPSV23 almış bireylerde PREVENAR 13 immünojenisitesini değerlendiren 5 adet faz 3 klinik çalışma gerçekleştirilmiştir.

Her bir çalışmada, kronik kardiyovasküler hastalık, kronik pulmoner hastalık, renal rahatsızlıklar, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı ve ciddi pnömokok pnömonisi / invazif pnömokok hastalığı riskini arttırdığı bilinen tıbbi risk koşulları ve davranışları (örneğin alkolizm ve sigara içme) dahil olmak üzere altta yatan stabil koşulları bulunan immünokompetan ve sağlıklı yetişkinler yer almıştır. Stabil tıbbi koşul, çalışma aşısı alınmadan 12 hafta önce kötüleşen hastalığa bağlı olarak tedavide anlamlı bir değişiklik (yani, hastalığın kötüleşmesine dayalı olarak yeni bir tedavi kategorisine geçme) ya da hastaneye yatma gerektirmeyen tıbbi koşul olarak tanımlanmıştır.

PREVENAR 13 ve PPSV23 tarafından oluşturulan immün yanıtlar, PREVENAR 13'te bulunan on üç pnömokok serotip için bir mcOPA tayini yoluyla ölçülmüştür. Her aşılama 1 ay sonra ölçülen serotipe özgü OPA geometrik ortalama titreleri (GMT'ler) hesaplanmıştır. Her iki aşıda ortak olan 12 serotip için, GMT oranının (PREVENAR 13/PPSV23) 2 taraflı %95 güven aralığı (CI) alt limiti 0.5'ten daha fazlaysa aşılar arasındaki non-inferiyorite karşılanmıştır.

PREVENAR 13'te bulunan ancak PPSV23'te bulunmayan ek serotip 6A'ya verilen yanıt, anti-6A OPA titresindeki immünizasyon öncesi seviyelerin üzerine 4-kat artışın gösterilmesiyle değerlendirilmiştir. Anti-6A OPA titresinde 4-kat artışa ulaşan yetişkinlerin yüzdelerindeki fark için (PREVENAR 13 eksi PPSV23) PREVENAR 13'e istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla yanıt; 2 yönlü %95 GA alt limiti 0'dan fazla olması şeklinde tanımlanmıştır. OPA GMT'lerinin karşılaştırılması açısından; GMT oranının (PREVENAR 13/PPSV23) 6A serotipi için istatistiksel olarak daha fazla yanıt; 2 yönlü %95 GA alt limiti 2'den fazla olması şeklinde tanımlanmıştır.

Beş faz 3 klinik çalışma içinde, PREVENAR 13'e verilen immün yanıtların PPSV23'e verilen immün yanıtlar ile karşılaştırıldığı 2 eşit etkinlik çalışması gerçekleştirilmiştir; bunlardan biri yaşları 50 ila 64 arasında değişen PPSV23 ile aşılanmamış yetişkinlerde (Çalışma 1) ve diğeri ≥ 70 yaşındaki PPSV23 ile önceden aşılanmış yetişkinlerde (Çalışma 2) yapılmıştır. Üçüncü bir çalışmada, çalışmaya katılmadan önce PPSV23 ile aşılanmamış, yaşları 60 ila 64 arasında değişen yetişkinlerde bir doz PPSV23'ten bir yıl sonra uygulanan PREVENAR 13'e verilen yanıt ile tek doz PREVENAR 13'ün immün yanıtları karşılaştırılmıştır (Çalışma 3). Bu çalışmada ayrıca, bir doz PREVENAR 13 uygulandıktan bir yıl sonra uygulanan PPSV23'e verilen yanıtlar ile tek doz şeklinde PPSV23'e verilen immün yanıtlar da karşılaştırılmıştır.

İki çalışma, ABD'de (Çalışma 5) ve Avrupa'da (Çalışma 6) mevsimsel TIV ile PREVENAR 13'ün eş zamanlı uygulamasını değerlendirmiştir.

PPSV23 ile Aşılanmamış Yetişkinlerde 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 PPSV23 ile aşılanmamış yetişkinler rastgele seçilmiştir (1:1). Buna ek olarak, yaşları 50 ila 59 arasında değişen yetişkinler çalışmaya alınmış ve bu kişilere 1 doz PREVENAR 13 (açık etiketli) verilmiştir.

Yaşları 60 ila 64 arasında değişen yetişkinlerde, PREVENAR 13 tarafından oluşturulan OPA GMT'leri, her iki aşıda ortak 12 serotip için PPSV23 tarafından oluşturulanlarla non-inferiyor olmuştur. Buna ek olarak, OPA GMT oranı için %95 güven aralığı alt limiti (PREVENAR 13/PPSV23), ortak serotiplerden 8'i için 1'den daha fazla olmuştur.

PREVENAR 13'e özgü 6A serotipi açısından; yaşları 60 ila 64 arasında değişen PPSV23 ile aşılanmamış yetişkinlerde PREVENAR 13'ten sonra 4 kat artış görülen olguların oranı (%88.5), PPSV23'ten sonrasına (%39.2) göre istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur. 6A serotipi için OPA GMT'leri, PPSV23 ile karşılaştırıldığında PREVENAR 13'ten sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur . .

Yaşları 50 ila 59 arasında değişen yetişkinlerde PREVENAR 13 tarafından oluşturulan OPA antikör GMT'leri, 13 serotipin tamamı için yaşları 60 ila 64 arasında değişen yetişkinlerde PREVENAR 13 tarafından oluşturulan ilgili OPA antikör GMT'lerine eşit etkinlikte bulunmuştur.

Daha Önce PPSV23 ile Aşılanmış Yetişkinlerde Gerçekleştirilen Klinik Çalışmalar

ABD ve İsveç'te PREVENAR 13 ile ilgili faz 3 aktif kontrollü modifiye çift kör klinik çalışmada (Çalışma 2), ≥ 5 yıl önce bir doz PPSV23 ile aşılanmış ≥ 70 yaşındaki önceden PPSV23 aşılanmış yetişkinler PREVENAR 13 ya da PPSV23 almak üzere randomize edilmiştir (1:1).

PREVENAR 13 ya da PPSV23, daha önce uygulanan PPSV23 dozundan minimum 5 yıl sonra uygulandığında, PREVENAR 13 tarafından oluşturulan OPA antikör GMT'leri, ortak 12 serotip için PPSV23 tarafından oluşturulanlarla non inferiyor olmuştur. Buna ek olarak, OPA GMT oranı (PREVENAR 13/PPSV23) için %95 güven aralığı alt limiti, ortak serotiplerin 10'u için 1'den fazla olmuştur.

PREVENAR 13'e özgü olan 6A serotipi açısından; ≥ 70 yaş grubunda PPSV23 ile önceden aşılanmış yetişkinlerde PREVENAR 13'ten sonra OPA titrelerinde 4 kat artış görülen olguların oranı (%71.1), PPSV23'ten sonrasına (%27.3) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur. 6A serotipi için OPA GMT'leri, PPSV23 sonrasıyla karşılaştırıldığında PREVENAR 13'ten sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur.

Bu klinik çalışma, ≥ 70 yaşında olan ve ≥ 5 yıl önce PPSV23 ile aşılanmış yetişkinlerde PREVENAR 13 aşılmasının, PPSV23 ile tekrar aşılama kıyasla non inferiyor immün yanıtlar oluşturduğunu göstermiştir ..

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

Yaşları 60 ila 64 arasında değişkenlik gösteren PPSV23 ile aşılanmamış yetişkinlerde 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 antikör titreleri PREVENAR 13 aşılmasından 1 ay sonra ölçülmüştür. PPSV23'ten bir sene sonra PREVENAR 13 ile aşılanana OPA GMT'ler, sadece PREVENAR 13 ile aşılanana karşılaştırıldığında azalmıştır. Buna benzer olarak, Çalışma 2'de önceden PPSV23 ile aşılanmış ≥ 70 yaşındaki yetişkinlerde yapılan araştırma amaçlı analizlerde, sadece PREVENAR 13 ile aşılanana karşılaştırıldığında PPSV23'ten bir yıl sonra PREVENAR 13 ile aşılanmada OPA GMT'lerin azaldığı gözlenmiştir.

Bir yıldan uzun doz uygulama süresi konusunda veri mevcut değildir. Daha önce aşılanmamış kişilerde PPSV23'ten bir yıl sonra uygulanan PREVENAR 13'e verilen yanıtlar konusunda veri mevcut değildir.

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 non inferior olmuştur [GMT oranı (PPSV23'ye göre PREVENAR 13/PPSV23) için %95 CI alt limiti >0.5 olmuştur] . . Yaşları 60 ila 64 arasında değişen PPSV23 ile aşılanmamış yetişkinlerde gerçekleştirilen Çalışma 1'de, 108 kişiye PCV13'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 Yetişkinlerde Mevsimsel Trivalan İnfluenza Aşısı (TIV) ile Birlikte Verilmiş PREVENAR 13'ü Değerlendirme Klinik Çalışmaları

İki randomize, çift kör klinik çalışma; yaşları 50 ila 59 arasında değişen PPSV23 aşılanmamış yetişkinlerde (ABD'de gerçekleştirilen Çalışma 5) ve ≥ 65 yaşındaki yetişkinlerde (Avrupa'da gerçekleştirilen Çalışma 6) inaktif TIV (Sonbahar 2007/Bahar 2008 TIV, A/H1N1, A/H3N2 ve B suşları) ile birlikte verilen 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 eksi (TIV+Plasebo)) yanıt verenlerin oranlarındaki farklılık için %95 CI alt limiti -%10'dan daha fazlaysa, her bir TIV aşısı için non inferiorite gösterilmiştir.

Yaşları 50 ila 59 arasında değişen olgularda, sadece TIV ile karşılaştırıldığında TIV ile birlikte uygulanan PREVENAR 13'ten sonra 3 TIV suşunun her biri için non inferiorite gösterilmiştir.

≥ 65 yaşındaki olgularda, A/H1N1 ve B-suşları için non inferiorite 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 birlikte verilmesi 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 CI alt limitinin (Sadece PREVENAR 13'e göre PREVENAR 13 + TIV) >0.5 olması halinde, non inferiorite 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 birlikte uygulanan PREVENAR 13'ten sonra 13 serotipin tamamı için non inferioriteyi karşılamıştır ve OPA GMT oranlarının non inferioritesi, 13 serotipten 8'i için gözlenmiştir.

≥ 65 yaşındaki olgularda ELISA ile ölçülen PREVENAR 13 IgG antikor yanıtları, sadece PREVENAR 13 uygulaması ile karşılaştırıldığında TIV ile birlikte verilen PREVENAR 13'ten sonra 13 serotipten 12'si için non inferioriteyi karşılamıştır ve OPA GMT oranlarının non inferioriteyi, 13 serotipten 10'u için gözlenmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenilirlik 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
Sodyum klorür,
Süksinik asit,
Polisorbat 80
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) saklayınız.
Dondurmayınız. Aşı donmuş ise çözüp kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Dalma piston çubuğu (latekssiz klorobutil lastik) ve koruyucu uç kapağı (latekssiz izopren bromobutil 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.

Aşı, şırıngadan hava çıkarmadan önce homojen beyaz bir süspansiyon elde etmek için iyice çalkalanmalı ve uygulanmadan önce fiziksel görünümünün değişimi ve/veya herhangi bir partikülata 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 İlaçları Ltd. Şti. 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 :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ