

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREVENAR 13[®] – 0.5 mL IM enjeksiyon için süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör
Pnömonokokal sakkarid konjuge aşısı (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 çocuklarda

PREVENAR 13, 6 haftalıktan 5 yaşına kadar olan bebek ve çocuklarda *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu invazif hastalık, pnömoni ve akut otitis media'ya karşı aktif bağışıklık için endikedir. Spesifik pnömonokokal 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.

Bu endikasyon PREVENAR 13 tarafından sağlanmış bağışıklık cevapları ile elde edilmiş olup 50 yaş ve üzeri yetişkinlerde invazif pnömokok hastalıklarında veya pnömokokal pnömonide bir azalma olduğunu gösteren herhangi bir veri yoktur.

PREVENAR 13'ün kullanımı, farklı coğrafi bölgelerdeki serotip epidemiyolojisinin değişkenliği ile birlikte farklı yaş gruplarındaki invazif hastalık etkisini dikkate alarak resmi tavsiyelere göre belirlenmelidir.

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.

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

Bağışıklama şemaları

6 haftalık-5 yaş arası çocuklar:

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

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

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.

Daha önceden aşılammamış \geq 7 aylık çocuklar:

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.

24 aylık-5 yaş arasındaki çocuklar: tek doz.

Daha önceden PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu (*Streptococcus pneumoniae* serotip 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F) ile aşılanmış 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 çocuklar, şemanın herhangi bir noktasında PREVENAR 13'e geçebilir.

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

12-23 aylık çocuklar: Bebeklikte primer bağışıklama sırasında iki doz PREVENAR 13 almayan çocuklarda, ek altı serotip için bağışıklamanın tamamlanabilmesi amacıyla iki doz aşı (dozlar arasında en az 2 ay arayla) uygulanmalıdır. Alternatif olarak, bağışıklama serilerini resmi öneriler doğrultusunda tamamlayınız.

24 aylık-5 yaş arasındaki çocuklar: Tek doz.

50 yaş ve üzeri yetişkinler:

PREVENAR 13 tek doz olarak uygulanır.

Uygulama şekli

Aşı, intramüsküler olarak uygulanmalıdır. Tercih edilen enjeksiyon 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:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Geçerli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

PREVENAR 13, 6 haftalıktan 5 yaşına kadar olan bebek ve çocuklarda kullanım içindir.

Geriyatrik 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 aşılarda 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

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

İntravasküler uygulanmamalıdır.

Kas içi enjeksiyonun kontrendike olduğu trombositopenisi veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan bebeklere ve çocuklara potansiyel faydasının uygulama riskine göre daha fazla olduğunun gösterilmediği durumlarda uygulanmamalıdır.

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 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*).

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

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*). İnvazif pnömokokal hastalık bakımından diğer yüksek risk gruplarında yer alan bağışıklık yetersizliği olan bireyler (örneğin diğer konjenital veya kazanılmış dalak disfonksiyonu olan, HIV'le enfekte, maligniteli, hematopoetik kök hücre transplantlı ve nefrotik sendromlu bireyler) için güvenilirlik ve immunojenisite verileri henüz mevcut değildir. Bu gruptaki bireylerde bağışıklık sisteminin yeterli cevap vermemesine bağlı olarak antikor cevabında düşüş olabilir. Bu kişileri bağışıklamanın, bireysel düzeyde ele alınması gerekir. PREVENAR 13 için spesifik veri henüz mevcut değildir.

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 hastalık, 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.

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 dan kaçınılmamalı veya ertelenmemelidir.

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

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

PREVENAR 13, 0.5 mL'lik dozunda 4.25 mg sodyum klorür ihtiva eder. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

6 haftalık-5 yaş arası 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 poliomyelit, hepatit B, meningokokal serogrup C, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği.

50 yaş ve üzeri yetişkinlerde

Yetişkinlerde, PREVENAR 13, 2007/2008 influenza mevsimi için ruhsatlı trivalan influenza aşısı (TIV) ile birlikte uygulanmıştır. PREVENAR 13'ün 50 yaş ve üstü yetişkinlerde kullanım için ruhsatlandırılmış diğer aşıl arı ve difteri toksoidi içeren aşıl arı ile birlikte uygulanması konusunda veri yoktur.

Klinik çalışmalarda, uygulanan aşıl arı karşı bağışıklık yanıtlarının ve aşıl arın güvenilirlik profillerinin değişmediği gösterilmiştir.

PREVENAR 13 ve rotavirüs aşısının eşzamanlı uygulanmış olduğu klinik çalışmalarda bu aşıl arın güvenilirlik profillerinde hiçbir değişiklik gözlemlenmemiştir.

Değişik enjektabl aşıl arı her zaman farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

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'ün gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli ve kontrollü çalışma yapılmamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları insan tepkileri için her zaman belirleyici olmadığından, bu aşı gebelerde sadece çok gerekli olması durumunda kullanılmalıdır.

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

Dişi tavşanlarda insan dozunun 20 katı yüksek dozlarda (mg/kg bazlı) yapılan üreme çalışmalarında PREVENAR 13'ün doğurganlıkta azalma veya fetüste zarara sebep olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Veri bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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.

Daha önceden aşılınmamış 354 çocuktaki (7 ay - 5 yaş arasında) güvenilirlik de değerlendirilmiştir. PREVENAR 13, bebek çalışmalarının tümünde rutin pediyatrik aşularla birlikte uygulanmıştır (*bkz., Bölüm 4.5*). En sık rapor edilen advers reaksiyonlar enjeksiyon-bölgesi reaksiyonları, ateş, irritabilite, iştah azalması ve uykuda artma ve/veya azalmadır.

12 aydan daha büyük olan çocuklarda görülen enjeksiyon 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:

Sinir sistemi bozuklukları

Seyrek: Konvülsiyonlar (febril konvülsiyonlar dahil)

Gastrointestinal bozuklukları

Çok yaygın: İştahta azalma

Yaygın olmayan: Kusma; diyare

Bağışıklık sistemi bozuklukları

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

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Seyrek: Döküntü; ürtiker veya ürtikere benzer döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Çok yaygın: Pireksi; irritabilite; enjeksiyon bölgesinde herhangi bir eritem, endurasyon/şişme veya ağrı/hassasiyet; somnolans; uyku kalitesinde bozulma

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

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

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

Aşağıdaki advers reaksiyon PREVENAR 13 ile yapılan klinik çalışmalarda gözlemlenmemişse de gerek PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu gerekse PREVENAR 13 için bir advers ilaç reaksiyonu olarak kabul edilmektedir. PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda sıklık şu şekilde listelenmiştir:

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Hipotonik hiporesponsif episod

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

Aşağıda yer alan advers ilaç reaksiyonları PREVENAR 13 ile ilgili klinik çalışmalarda gözlemlenmemişse de bu reaksiyonlar PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu için advers ilaç reaksiyonu olarak kabul edilmiştir ve PREVENAR 13 için de advers ilaç reaksiyonu olarak kabul edilmektedir. Bu sıklıklar, PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu için spontan bildirim oranlarına dayandırılmıştır.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Çok seyrek: Enjeksiyon yeri çevresinde lokalize olmuş lenfadenopati.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Şok, anjiyonörotik ödem, içeren anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Çok seyrek: Eritema multiforme.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Enjeksiyon bölgesi ürtiker; enjeksiyon bölgesi dermatit; enjeksiyon bölgesi kaşıntı, kızarıklık (kızarma).

Özel popülasyonlardaki ek bilgi

Prematüre bebeklerde (≤ gebeliğin 28 haftası) apne (bkz., Bölüm 4.4).

Yetişkin Yaş Grubu (50 Yaş ve Üzeri)

PREVENAR 13'ün güvenliliği, yaşları 50 ila 95 arasında değişkenlik gösteren 6,198 yetişkinin (5,667'sine PREVENAR 13 verilmiştir) yer aldığı ABD ve Avrupa'da gerçekleştirilen 6 klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

5,667 kişinin katıldığı PREVENAR 13 uygulamasında yaşları 50 ila 64 arasında 2,616 yetişkin ve yaşları 65 ve üstü olan 3,051 yetişkin yer almıştır. PREVENAR 13 alan 5,667 kişiden 3,751'si daha önce PPSV23 almamıştır ("PPSV23 ile aşılanmamış"), bununla birlikte 1,916 yetişkin kayıt olmadan en az 3 yıl öncesinde PPSV23 ile aşılanmıştır ("daha önceden PPSV23 ile aşılanmış").

5 çalışmada, daha önceden altta yatan hastalıkları olan kişiler, tıbbi durumlarının stabil olması (çalışma aşısı verilmeden önceki 12 hafta boyunca hastalığın kötüleşmesi dolayısıyla tedavide değişiklik ya da hastaneye yatış gerekmemesi) halinde çalışmaya alınmıştır; ancak diğer 1 çalışmada olgular, tıbbi durumun çalışma aşısı verilmeden 6 hafta ya da daha uzun süre boyunca stabil olması halinde çalışmaya alınmıştır.

6 çalışma arasında; aşılanmanın 1 ayı içerisindeki ciddi advers olaylar, PREVENAR 13 ile aşılanan 5055 kişiden %0.2-%1.4'ünde ilk doz sonrasında ve aşılanan 1124 kişiden %0.4-%1.7'sinde ilk PPSV23 dozundan sonra bildirilmiştir. İlk doz sonraki 1 ila 6 ay boyunca, çalışmalar süresince PREVENAR 13 ile aşılanan kişilerden %1.2-%5.8'inde ve PPSV23 ile aşılanan kişilerden %2.4-%5.5'inde ciddi advers olaylar bildirilmiştir. PREVENAR 13'ün ikinci dozu uygulandıktan 34 gün sonra bir eritema multiforme vakası ortaya çıkmıştır.

PREVENAR 13 alan 5,667 kişiden 12'si (%0.21) ve PPSV23 alan 1,391 kişiden 4'ü (%0.28) ölmüştür. Ölümler, PREVENAR 13 ya da PPSV23 uygulanmasından 3 ila 309 gün sonra gerçekleşmiştir. 12 ölümden 2'si, PREVENAR 13 ile aşılamadan sonraki 30 gün içinde gerçekleşmiş ve her 2 ölüm de, 65 yaşın üzerindeki olgularda meydana gelmiştir. Kalp yetmezliğine bağlı 1 ölüm, TIV ile uygulanan PREVENAR 13 verildikten 3 gün sonra meydana gelmiş ve diğer ölüm de PREVENAR 13 verildikten 20 gün sonra peritonite bağlı olarak gerçekleşmiştir. PREVENAR 13 aldıktan >30 gün sonra gerçekleşen diğer 10 ölüm vakasının bildirilen nedenleri aşağıdaki gibi olmuştur: kalp yetmezliği (4), neoplazmalar (4), *Mycobacterium avium* kompleks pulmoner enfeksiyonu (1) ve septik şok (1).

4 çalışmada yetişkinlere uygulanan her bir doz PREVENAR 13 ya da PPSV23'ten sonraki 14 gün içinde oluşan istenmeyen advers reaksiyonların insidansı ve şiddeti, Tablo 1, 2, 3 ve 4'de gösterilmektedir.

PPSV23 ile aşılanmamış ve daha önceden PPSV23 ile aşılanmış yetişkinlerde PREVENAR 13 aşılanmasından sonra yaygın olarak bildirilen lokal advers reaksiyonlar; enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişme ve ağrı ya da kol hareketinin kısıtlanması olmuştur (Tablo 1 ve 2). PPSV23 ile aşılanmamış ve daha önceden PPSV23 ile aşılanmış yetişkinlerde yaygın olarak bildirilen sistemik advers reaksiyonlar; halsizlik, baş ağrısı, üşüme, döküntü, iştah azalması, kas ağrısı ve eklem ağrısı olmuştur (Tablo 3 ve 4).

Tablo 1: Daha Önce PPSV23 ile Aşılanmamış Yetişkinlerde PREVENAR 13 veya PPSV23 ile Aşılamadan Sonra 14 Gün İçerisinde Lokal Reaksiyon Görülen Gönüllülerin Yüzdesi

Yaş	Çalışma 1			Çalışma 3	
	50-59	60-64		60-64	
Lokal Reaksiyon	PREVENAR 13 ^a (%) (N ^b =152- 322)	PREVENAR 13 (%) (N ^b =193- 331)	PPSV23 (%) (N ^b =190- 301)	PREVENAR 13 (%) N ^b =270- 370	PPSV23 (%) N ^b =%134- 175
Kızarıklık^c					
Tümü	15.8	20.2	14.2	12.2	11.2
Hafif	15.2	15.9	11.2	8.3	9.7
Orta	5.0	8.6	4.9	6.4	3.9
Şiddetli	0.7	1.7	0.0	1.2	0.8
Şişme^d					
Tümü	21.7	19.3	13.1	10.0	10.4
Hafif	20.6	15.6	10.1	8.2	6.1
Orta	4.3	8.2	4.4	3.8	7.6
Şiddetli	0.0	0.6	1.1	0.0	0.0
Ağrı^e					
Tümü	88.8	80.1	73.4	69.2*	58.3
Hafif	85.9	78.6*	68.6	66.1	52.9
Orta	39.5	23.3	30.0	20.1	21.7
Şiddetli	3.6	1.7	8.6*	2.3	0.8
Kol hareketinin sınırlanması^e					
Tümü	40.7	28.5	30.8	23.5	28.2
Hafif	38.6	26.9	29.3	22.7	26.1
Orta	2.9	2.2	3.8	1.2	3.1
Şiddetli	2.9	1.7	4.3	1.1	2.3

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p < 0.05$).

^a PREVENAR 13'un açık etiketli uygulaması.

^b Herhangi bir lokal reaksiyon için bilinen değerlere sahip gönüllülerin sayısı.

^c Çaplar, 1- 21 veya 21'den büyük olmak üzere tam sayılı kapiler birimi cinsinden ölçülmüştür. Bir kapiler birim = 0.5 cm. Ölçümler, en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır. Kızarıklık ve şişme derecesi, Hafif = 2.5 - 5.0 cm, Orta = 5.1 - 10.0 cm ve ciddi >10.0 cm olarak daha sonra karakterize edilmiştir.

^d Hafif = Farkına varılan ancak kolay tolere edilen semptom, Orta = Olağan aktiviteyi etkileyecek kadar rahatsızlık, Ciddi = Olağan aktivite yeteneğini olanaksız kılma.

^e Hafif = Kol hareketinin bir miktar sınırlanması, Orta = Kolu başın üstüne kaldırmama; ancak omuz üstüne hareket ettirebilme ve Ciddi= Kolu omuz üstüne kaldırmama.

Not: Clinical Trials.gov numaraları şu şekildedir: Çalışma 1: NCT00427895 Çalışma 3: NCT00574548

Tablo 2: Daha Önce PPSV23 ile Aşılanmış Yetişkinlerde PREVENAR 13 veya PPSV23 ile Aşılardan Sonra 14 Gün İçerisinde Lokal Reaksiyon Görülen Gönüllülerin Yüzdesi

Yaş	Çalışma 2		Çalışma 4
	≥70		≥68
Lokal Reaksiyon	PREVENAR 13 (%) (N ^b =306- 362)	PPSV23 (%) (N ^b =324- 383)	PREVENAR 13 (%) (N ^b =664-777)
Kızarıklık^c			
Tümü	10.8	22.2*	14.3
Hafif	9.5	13.5	12.6
Orta	4.7	11.5*	6.5
Şiddetli	1.7	4.8*	1.1
Şişme^d			
Tümü	10.4	23.1*	12.8
Hafif	8.9	14.0	10.9
Orta	4.0	13.6*	5.5
Şiddetli	0.0	4.8*	0.6
Ağrı^e			
Tümü	51.7	58.5	51.0
Hafif	50.1	54.1	49.4
Orta	7.5	23.6*	9.0
Şiddetli	1.3	2.3	0.2
Kol hareketinin sınırlandırılması^e			
Tümü	10.5	27.6*	16.2
Hafif	10.3	25.2*	14.8
Orta	0.3	2.6*	1.6
Şiddetli	0.7	3.0*	1.6

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık (p < 0.05).

a PREVENAR 13'ün açık etiketli uygulaması.

b Herhangi bir lokal reaksiyon için bilinen değerlere sahip gönüllülerin sayısı.

c Çaplar, 1- 21 veya 21'den büyük olmak üzere tam sayılı kapiler birimi cinsinden ölçülmüştür. Bir kapiler birim = 0.5 cm. Ölçümler, en yakın tam sayıya yuvarlanmıştır. Kızarıklık ve şişme yoğunluğu, Hafif = 2.5 - 5.0 cm, Orta = 5.1 - 10.0 cm ve ciddi >10.0 cm olarak daha sonra karakterize edilmiştir.

d Hafif = Farkına varılan ancak kolay tolere edilen semptom, Orta = Olağan aktiviteyi etkileyecek kadar rahatsızlık, Ciddi = Olağan aktivite yeteneğini olanaksız kılma.

e Hafif = Kol hareketinin bir miktar sınırlandırılması, Orta = Kolu başın üstüne kaldırmama; ancak omuz üstüne hareket ettirebilme ve Ciddi = Kolu omuz üstüne kaldırmama.

Not:-Clinical Trials.gov numaraları şu şekildedir: Çalışma 2: NCT00546572 . Çalışma 4: NCT00500266

Tablo 3: Daha Önce PPSV23 ile Aşlanmamış Yetişkinlerde PREVENAR 13 veya PPSV23 ile Aşlamadan Sonra 14 Gün İçerisinde Sistemik Olay Görülen Gönüllülerin Yüzdesi

Yaş	Çalışma 1			Çalışma 3	
	50-59	60-64		60-64	
	PREVENAR 13 (%) (N ^b =137- 248)	PREVENAR 13 (%) (N ^b =180-277)	PPSV23 (%) (N ^b =185- 273)	PREVENAR 13 (%) (N ^b =263-324)	PPSV23 (%) (N ^b =127-173)
Sistemik Olay					
Ateş					
≥38°C	1.5	7.1	5.9	4.2	1.6
38°C – 38.4°C	1.5	3.9	1.1	3.8	0.8
38.5°C- 38.9°C	0.0	0.6	0.0	0.8	0.0
39°C - 40°C	0.0	0.0	0.0	0.4	0.8
>40°C	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Yorgunluk	63.3	63.2	61.5	50.5	49.1
Baş ağrısı	65.9	54.0	54.4	49.7	46.1
Üşüme	19.6	23.5	24.1	19.9	26.9
Döküntü	14.2	16.5	13.0	8.6	13.4
Kusma	6.9	3.9	5.4	3.1	3.1
İştah azalması	25.3	21.3	21.7	14.7	23.0*
yaygın yeni kas ağrısı	61.8	56.2	57.8	46.9	51.5
yaygın kötüleşen şiddetli kas ağrısı	39.9	32.6	37.3	22.0	32.5*
Yeni yaygın eklem ağrısı	31.5	24.4	30.1	15.5	23.8
Yaygın kötüleşen eklem ağrısı	25.6	24.9	21.4	14.0	21.1

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık (p < 0.05).

^a PREVENAR 13'ün açık etiketli uygulaması.

^b Herhangi bir lokal reaksiyon için bilinen değerlere sahip gönüllülerin sayısı.

Not: Clinical trials.gov numaraları şu şekildedir: Çalışma 1: NCT00427892 Çalışma 3: NCT00574548

Tablo 4: Daha Önce PPSV23 ile Aşlanmış Yetişkinlerde PREVENAR 13 veya PPSV23 ile Aşlamadan Sonra 14 Gün İçerisinde Sistemik Olay Görülen Gönüllülerin Yüzdesi

Yaş	Çalışma 2		Çalışma 4
	≥70		≥68
	PREVENAR 13 (%) (N ^b =299-350)	PPSV23 (%) (N ^b =304-367)	PREVENAR 13* (%) (N ^b =638-733)
Sistemik Olay			
Ateş			
≥38°C	1.0	2.3	1.1
38°C – 38.4°C	1.0	2.0	0.8
38.5°C- 38.9°C	0.0	0.0	0.0
39°C - 40°C	0.0	0.3	0.3
>40°C	0.0	0.0	0.0
Yorgunluk	34.0	43.3*	34.4
Baş ağrısı	23.7	26.0	26.1
Üşüme	7.9	11.2	7.5
Döküntü	7.3	16.4*	8.4
Kusma	1.7	1.3	0.9
İştah azalması	10.4	11.5	11.2
yaygın yeni kas ağrısı	36.8	44.7*	25.3
yaygın kötüleşen şiddetli kas ağrısı	20.6	27.5*	12.3
Yeni yaygın eklem ağrısı	12.6	14.9	12.8
Yaygın kötüleşen eklem ağrısı	11.6	16.5	9.7

* İstatistiksel olarak anlamlı farklılık (p < 0.05).

^a PREVENAR 13'ün açık etiketli uygulaması.

^b Herhangi bir lokal reaksiyon için bilinen değerlere sahip gönüllülerin sayısı.

Not: Clinical trials.gov numaraları şu şekildedir: Çalışma 2: NCT00546572 Çalışma 4: NCT00500266

PREVENAR 13'ün TIV ile birlikte uygulanmasının güvenilirliği, yaşları 50 ila 59 (Çalışma 5) arasında değişkenlik gösteren ve ≥ 65 yaş grubundaki (Çalışma 6) PPSV23 aşılanmamış yetişkinlerdeki 2 çalışmada değerlendirilmiştir.

50 ila 59 yaşlarındaki yetişkinlerde ve ≥ 65 yaş grubundaki yetişkinlerde aşılamadan sonraki 14 gün içinde görülen lokal reaksiyonların sıklığı, sadece PREVENAR 13 uygulaması ile karşılaştırıldığında TIV ile uygulanan PREVENAR 13'ten sonra benzer olmuştur, ancak PREVENAR 13, TIV ile aynı anda uygulandığında enjeksiyon bölgesindeki kızarıklıkta hafif bir artış görülmüştür.

Sadece TIV uygulaması ile karşılaştırıldığında; PREVENAR 13'ün TIV ile birlikte uygulanmasında (baş ağrısı, titreme, kızarıklık, iştah azalması, kas ya da eklem ağrısı) ve sadece PREVENAR 13 uygulamasında (halsizlik, baş ağrısı, titreme, iştah azalması ve eklem ağrısı) aşılamadan sonraki 14 gün içinde bazı istenmeyen sistemik reaksiyonlarda artış olmuştur.

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 polisakaritlerden 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 polisakarid (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ile birlikte ek olarak 6 polisakarid (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 etyolojilere 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.

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

PREVENAR 13 Pediyatrik İmmünojenisite Klinik Çalışmaları

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 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 yanıtının 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 antipolisakkarid 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.

Çalışma 006'da, antipolisakkarid IgG konsantrasyonları ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ 'ye ulaşan bebeklerin oranına dayandırılan eşdeğer bağışıklık yanıtı karşılaştırmaları Tablo 5'de gösterilmektedir. Çalışma 004'te elde edilen bulgular benzerdir. PREVENAR 13 için eşdeğerlik (gruplar arasında 0.35 $\mu\text{g/mL}$ 'de yanıt verenleri yüzdesine ilişkin farkın %95 CI 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 ≥ 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).

Tablo 5: Primer bebek serilerinde 3. dozdan sonra $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ pnömokok IgG antikor konsantrasyonuna ulaşan gönüllülerin oranının karşılaştırılması – çalışma 006			
Serotip	PREVENAR 13 % (N=282-285)	PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu % (N=277-279)	Fark (% 95 CI)
7-valan PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu serotipleri			
4	98.2	98.2	0.0 (-2.5, 2.6)
6B	77.5	87.1	-9.6 (-16.0, -3.3)
9V	98.6	96.4	2.2 (-0.4, 5.2)
14	98.9	97.5	1.5 (-0.9, 4.1)
18C	97.2	98.6	-1.4 (-4.2, 1.2)
19F	95.8	96.0	-0.3 (-3.8, 3.3)
23F	88.7	89.5	-0.8 (-6.0, 4.5)
PREVENAR 13'deki ek serotipler			
1	96.1	87.1*	9.1 (4.5, 13.9)
3	98.2	87.1	11.2 (7.0, 15.8)
5	93.0	87.1	5.9 (0.8, 11.1)
6A	91.9	87.1	4.8 (-0.3, 10.1)
7F	98.6	87.1	11.5 (7.4, 16.1)
19A	99.3	87.1	12.2 (8.3, 16.8)
* Çalışma 006'da, PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunda en düşük yanıt oranı yüzdesine sahip olan serotip 6B'dir (%87.1).			

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.

İki-Dozluk Primer Serilerden Sonra Bağışıklama Yanıtları

Bebeklerde 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 antikor konsantrasyon eşğine 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 titresini $\geq 1:8$ 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 ve üç doz primer bebek serilerinin ardından uygulanan rapel dozundan sonra elde edilen antikor yanıtları, 13 aşı serotipinin tümü için karşılaştırılabilir düzeydedir.

Daha önce aşılanmamış 7 ay - 5 yaş arasındaki 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 anti-kapsüler polisakkarid IgG antikor yanıtları ile sonuçlanmıştır.

PREVENAR 13'ün primer bebek serilerinden sonra bir rapel dozu veya daha büyük çocuklarda tek bir bağışıklama dozu şeklinde uygulanmasından sonra antikorların uzun süreli kalıcılığı araştırılmamıştır. 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.

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 6):

Tablo 6: PREVENAR'ın 7V İçeren Formülasyonu Etkinliğinin Özeti ¹			
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 Formülasyonunun Etkililiği

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun pnömokok hastalığına karşı etkililiği (doğrudan ve dolaylı etki), her ikisi de rapel dozunu içeren üç dozluk ve iki dozluk primer bebek serilerinde değerlendirilmiştir (Tablo 7). PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonu kullanımının yaygınlaşmasının ardından IPD insidansı tutarlı bir şekilde ve önemli oranda azalmıştır. Bazı ülkelerde, 1, 7F ve 19A gibi PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunda bulunmayan serotiplerin neden olduğu IPD vakalarının insidansında bir artış rapor edilmiştir.

Sürveyans, PREVENAR 13 ile devam edecektir ve ülkeler sürveyans verilerini güncelledikçe, bu tablodaki bilgiler değişebilir.

İngiltere'de bir yaştan altındaki 2 doz için tarama metodu kullanılarak elde edilen serotipe özgü etkililik tahminleri, serotip 6B ve 23F için, sırasıyla, %66 (-29, %91) ve %100'dür (25, %100).

Tablo 7: Invazif Pnömonokokal Hastalık'ta PREVENAR'ın 7V içeren Formülasyonunun Etkililiği			
Ülke (kullanıma sunulduğu yıl)	Önerilen Şema	Hastalıkta Azalma, %	%95 CI
İngiltere (İngiltere ve Galler) ¹ (2006)	2, 4 ve +13. ay	<u>Aşı serotipleri:</u> 1 yaştan altındaki iki doz: %85	%49, 95
ABD (2000)	2, 4, 6, + 12-15 ay	Aşı serotipleri: %98 Tüm serotipler: %77	%97, 99 % 73, 79
<5 yaş çocuklar ²		Aşı serotipleri: %76 Tüm serotipler: %38	NA NA
≥65 yaş kişiler ³		Tüm serotipler: %73 <u>Aşı serotipleri:</u> 2-dozluk bebek serileri: %99 Tamamlanmış şema: %100	NA NA %92, 100 %82, 100
Kanada (Quebec) ⁴ (2004)	2, 4 ve + 12. ay		

¹ <2 yaş çocuklar. Haziran 2008 itibarıyla hesaplanan aşı etkililiği (Broome metodu).
² 2005 verileri
³ 2004 verileri
⁴ <5 yaş çocuklar. Ocak 2005'den Aralık 2007'e olan veriler. Rutin 2+1 şeması için tamamlanmış etkililik verisi henüz mevcut değildir.

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun bir ulusal bağışıklama programına dahil edilmesinden bu yana, 3+1 şeması ile akut otitis media ve pnömونيye karşı etkililiği de gözlemlenmiştir. Geniş kapsamlı bir ABD sağlık sigortası veritabanının retrospektif bir değerlendirilmesinde, ruhsat-öncesi bazal verilere oranla 2 yaş altındaki çocuklarda AOM muayeneleri %42.7 (%95 CI, %42.4 – 43.1) ve AOM reçeteleri %41.9 oranında azalmıştır (2004'e karşılık 1997-99). Benzer bir diğer analizde tüm-nedenlere bağlı pnömöniler nedeniyle hospitalizasyon ve ayaktan muayene oranları, sırasıyla %52.4 ve %41.1 azalmıştır. Spesifik olarak pnömokokal pnömوني olarak belirlenen olaylarda, 2 yaş altındaki çocuklarda hospitalizasyon ve ayaktan muayene oranları, ruhsat-öncesi bazal verilere kıyasla %57.6 ve %46.9 azalmıştır (2004'e karşılık 1997-99). Bu tür gözlemsel analizlerde doğrudan neden-sonuç etkisi çıkarımı yapılamasa da bu bulgular, PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun hedef popülasyonda mukozal hastalık yükünün (AOM ve pnömوني) azaltılmasında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

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

PREVENAR'ın 7V içeren formülasyonunun immünojenisitesi 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 sahipti. Polisakkarid aşılama sonrası yedi serotipe karşı antikorların konsantrasyonlarında önemli bir artış görülmüştür, bu immunolojik hafızanın sağlıklı bir şekilde oluştuğunu göstermektedir.

Yetişkinlerde PREVENAR 13 İmmünojenisite Klinik Çalışmaları

ABD ve Avrupa'da farklı yetişkin yaş gruplarında, daha önceden PPSV23 ile aşılanmamış (PPSV23 ile aşılanmamış) ya da bir doz PPSV23 almış (daha önceden PPSV23 aşılanmış) 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 sonrası 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 aşılama 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 rasgele 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 (bakınız Tablo 19). 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 (bakınız Tablo 8).

Yaşları 50 ila 59 arasında değişen yetişkinlerde PREVENAR 13 tarafından oluşturulan OPA antikor GMT'leri, 13 serotipin tamamı için yaşları 60 ila 64 arasında değişen yetişkinlerde PREVENAR 13 tarafından oluşturulan ilgili OPA antikor GMT'lerine eşit etkinlikte bulunmuştur. (bakınız Tablo 8).

Tablo 8: PREVENAR 13 ile aşılana yaşları 50 ila 59 arasında değişen PPSV23 ile aşılanmamış yetişkinlerde ve PREVENAR 13 ya da PPSV23 ile aşılana yaşları 60 ila 64 arasında değişen yetişkinlerde OPA GMT'ler (Çalışma 1)^{a, b, c, d, e}							
Serotip	PREVENAR 13	PREVENAR 13	PPSV23	PREVENAR 13 60-64 yaşa göre 50-59		PPSV23'e göre PREVENAR 13 60-64 yaş	
	50-59 yaş* (N=350-384) GMT	60-64 yaş* (N=359-404) GMT	60-64 yaş* (N=367-402) GMT	GMT oranı	(%95 CI)	GMT oranı	(%95 CI)
1	200	146	104	1.4	(1.8, 1.73)	1.4	(1.10, 1.78)
3	91	93	85	1.0	(0.81, 1.19)	1.1	(0.90, 1.32)
4	2833	2062	1295	1.4	(1.07, 1.77)	1.6	(1.19, 2.13)
5	269	199	162	1.4	(1.01, 1.80)	1.2	(0.93, 1.62)
6A [†]	4328	2593	213	1.7	(1.30, 2.15)	12.1	(8.63, 17.08)
6B	312	1984	788	1.6	(1.24, 2.12)	2.5	1.83, 3.48)
7F	1520	1120	405	1.4	(1.03, 1.79)	2.8	(1.98, 3.87)
9V	1726	1164	407	1.5	(1.11, 1.98)	2.9	(2.00, 4.08)
14	957	612	692	1.6	(1.16, 2.12)	0.9	(0.64, 1.21)
18C	1939	1726	925	1.1	(0.86, 1.47)	1.9	(1.39, 2.51)
19A	956	682	352	1.4	(1.16, 1.69)	1.9	(1.56, 2.41)
19F	599	517	539	1.2	(0.87, 1.54)	1.0	(0.72, 1.28)
23F	494	375	72	1.3	(0.94, 1.84)	5.2	(3.67, 7.33)

GMT, Geometrik Ortalama Titre.
[†] 6A, PREVENAR 13'e özgü olan ve PPSV23'te bulunmayan bir serotiptir.
^a Non inferiorite 2 yönlü %95 CI alt limiti, GMT oranı (PREVENAR 13/PPSV23) için 0.5'den büyük olanlar gibi, kohort 1'deki 12 ortak serotip için 12 ortak serotip ve kohort 2'deki 13 serotip için tanımlanmıştır.
^b PREVENAR13'e özgü 6A serotipi için, GMT oranı (PREVENAR 13/PPSV23) için 2 taraflı %95 CI alt limiti, 2'den fazla olduğundan kohort 1'deki analiz için istatistiksel olarak daha fazla bir yanıt tanımlanmıştır.
^c PPSV23'e özgü ve PREVENAR13'te bulunmayan 11 serotip için OPA ölçülmemiştir.
^d LLOQ (miktar tayini alt limiti) tayini altındaki ayrı OPA tayin değerleri, OPA GMT hesaplaması amacıyla 1:4 değerinde (1/2 saptama limiti tayini) bir titrede ayarlanmıştır.
^e Değerlendirilebilir İmmünojenlik Popülasyonu
* PREVENAR 13 açık etiketli uygulama.
Not - Clinical trial.gov NCT numarası: NCT00427895.

Daha Önce PPSV23 ile Aşılana 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 aşılana ≥ 70 yaşındaki önceden PPSV23 aşılana 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 antikor GMT'leri, ortak 12 serotip için PPSV23 tarafından oluşturulanlara non inferior 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 aşılana 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 aşılana yetişkinlerde PREVENAR 13 aşılamaının, PPSV23 ile tekrar aşılamaaya kıyasla non inferior immün yanıtlar oluşturduğunu göstermiştir (bakınız Tablo 9).

Tablo 9: PREVENAR 13 ya da PPSV23 ile aşılanmış ≥ 70 yaş grubunda olan ve daha önceden PPSV-23 ile aşılanmış yetişkinlerde OPA GMT'ler (Çalışma 2)^{a, b, c, d, e}				
Serotip	PREVENAR 13 (N=400-426) GMT	PPSV23 (N=395-445) GMT	PPSV23'e göre PREVENAR 13	
			GMT oranı	(%95 CI)
1	81	55	1.5	(1.17, 1.88)
3	55	49	1.1	(0.91, 1.35)
4	545	203	2.7	(1.93, 3.74)
5	72	36	2.0	(1.55, 2.63)
6A [†]	903	94	9.6	(7.00, 13.26)
6B	1261	417	3.0	(2.21, 4.13)
7F	245	160 ^f	1.5	(1.07, 2.18)
9V	181 ^f	90 ^f	2.0	(1.36, 2.97)
14	280	285	1.0	(0.73, 1.33)
18C	907	481	1.9	(1.42, 2.50)
19A	354	200	1.8	(1.43, 2.20)
19F	333	214	1.6	(1.17, 2.06)
23F	158	43	3.7	(2.69, 5.09)

GMT, Geometrik Ortalama Titre.
[†] 6A, PREVENAR 13'e özgü olan ve PPSV23'te bulunmayan bir serotiptir.
^a Non inferiorite 2 yönlü %95 CI alt limiti, GMT oranı (PREVENAR 13/PPSV23) için 0.5'den büyük olanlar gibi, kohort 1'deki 12 ortak serotip için 12 ortak serotip ve kohort 2'deki 13 serotip için tanımlanmıştır.
^b PREVENAR 13'e özgü 6A serotipi için, GMT oranı (PREVENAR 13/PPSV23) için 2 taraflı %95 CI alt limiti, 2'den fazla olduğundan istatistiksel olarak daha fazla bir yanıt tanımlanmıştır.
^c PPSV23'e özgü ve PREVENAR 13'te bulunmayan 11 serotip için OPA ölçülmemiştir.
^d LLOQ (miktar tayini alt limiti) tayini altındaki ayrı OPA tayin değerleri, OPA GMT hesaplaması amacıyla 1:4 değerinde (1/2 saptama limiti tayini) bir titrede ayarlanmıştır.
^e Değerlendirilebilir İmmünojenlik Popülasyonu.
^f 7F ve 9V serotipleri için bu GMT değerleri, ilgili tayin LLOQ'su altındadır.
Not: Clinical trial.gov NCT numarası: NCT00546572.

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 ve Tablo 10'de gösterilmektedir. PPSV23'ten bir sene sonra PREVENAR 13 ile aşılananlara OPA GMT'ler, sadece PREVENAR 13 ile aşılananlara karşılaştırıldığında azalmıştır. Buna benzer olarak, Çalışma 2'de önceden PPSV23 ile aşılanmış ≥ 70 yaşındaki yetişkinlerde yapılan araştırma amaçlı analizlerde, sadece PREVENAR 13 ile aşılananlara karşılaştırıldığında PPSV23'ten bir yıl sonra PREVENAR 13 ile aşılanmada OPA GMT'lerin azaldığı gözlenmiştir.

Tablo 10: Sadece PREVENAR 13 ya da PPSV23'ten bir yıl sonra PREVENAR 13 ile aşıl原因an yaşları 60 ila 64 arasında değişen PPSV23 ile aşıl原因mamış yetişkinlerde PREVENAR 13 serotipleri için OPA GMT'ler (Çalışma 3) (PPSV23/PREVENAR 13) *
† a

Serotip	PREVENAR 13 (N=410-457)		PPSV23/PREVENAR 13 (N=180-196)	
	GMT	(%95 CI)	GMT	(%95 CI)
1	207	(178, 241)	77	(61, 98)
3	75	(66, 85)	50	(41, 62)
4	2536	(2192, 2933)	935	(740, 1182)
5	215	(176, 262)	85	(64, 112)
6A**	2766	(2333, 3278)	1133	(876, 1465)
6B	1948	(1614, 2352)	710	(529, 953)
7F	1063	(869, 1302)	126††	(86, 185)
9V	767	(620, 949)	114††	(77, 169)
14	650	(525, 806)	435	(323, 586)
18C	1576	(1321, 1881)	564	(418, 762)
19A	709	(619, 811)	289	(236, 354)
19F	711	(596, 849)	286	(217, 377)
23F	354	(284, 441)	124	(88, 173)

* PPSV23'e özgü ve PREVENAR 13'te bulunmayan 11 serotip için OPA ölçülmemiştir.
† LLOQ (miktar tayini alt limiti) tayini altındaki ayrı OPA tayin değerleri, OPA GMT hesaplaması amacıyla 1:4 değerinde (1/2 saptama limiti tayini) bir titrede ayarlanmıştır.
‡ Değerlendirilebilir İmmünojenlik Popülasyonu.
†† Serotip 7F ve 9V için bu GMT değerleri, ilgili tayinin LLOQ'su altındadır.
** 6A, PREVENAR 13'e özgü olan ve PPSV23'te bulunmayan bir serotiptir.
GMT = Geometrik Ortalama Titre.
Not - Clinical trial.gov NCT numarası: NCT00574548.

Bir yıldan uzun doz uygulama süresi konusunda veri mevcut değildir. Daha önce aşıl原因mamış 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 aşıl原因mıştır. (PREVENAR 13/PPSV23). PREVENAR 13'ten bir yıl sonra uygulanan PPSV23'ün ardından OPA antikör 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] (bakınız Tablo 11). Yaşları 60 ila 64 arasında değişen PPSV23 ile aşıl原因mamış 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

Tablo11: Sadece PPSV23'e göre PREVENAR 13'ten bir yıl sonra PPSV23 ile aşılanan yaşları 60 ila 64 arasında değişen PPSV23 ile aşılammış yetişkinlerde PREVENAR 13 serotipleri için OPA GMT'ler (Çalışma 3) * † a

Serotip	PREVENAR 13/PPSV23 N=216-233		PPSV23 N=214-229		GMT Oranı (PREVENAR 13/PPSV 23 ila PPSV23) ve %95 CI	
	GMT	%95 CI	GMT	%95 CI	Oran	%95 CI
1	148	(124, 177)	148	(1178, 186)	1.0	0.75, 1.33
3	125	(109, 143)	80	(68, 96)	1.6	1.24, 1.94
4	1385	(1171, 1639)	1357	(1023, 1799)	1.0	0.74, 1.41
5	199	(161, 246)	140	(107, 184)	1.4	1.01, 2.00
6A**	1268	(1010, 1592)	275	(194, 388)	4.6	3.05, 6.98
6B	1215	(965, 1528)	706	(522, 954)	1.7	1.18, 2.51
7F	537	(422, 683)	331	(234, 469)	1.6	1.07, 2.47
9V	373	(268, 518)	288††	(198, 419)	1.3	0.79, 2.12
14	622	(486, 796)	734	(544, 990)	0.8	0.58, 1.25
18C	1062	(863, 1308)	789	(586, 1062)	1.3	0.94, 1.93
19A	467	(404, 541)	376	(303, 466)	1.2	0.96, 1.61
19F	774	(642, 934)	509	(386, 673)	1.5	1.09, 2.12
23F	198	(965, 1528)	70	(522, 954)	2.8	1.86, 4.35

* PPSV23'e özgü ve PREVENAR13'te bulunmayan 11 serotip için OPA ölçülmemiştir.

† LLOQ (miktar tayini alt limiti) tayini altındaki ayrı OPA tayin değerleri, OPA GMT hesaplaması amacıyla 1:4 değerinde (1/2 saptama limiti tayini) bir titrede ayarlanmıştır.

^a Değerlendirilebilir İmmünojenlik Popülasyonu.

†† 9V serotipi için GMT değeri, ilgili tayinin LLOQ' su altındadır.

** 6A, PREVENAR 13'e özgü olan ve PPSV23'te bulunmayan bir serotiptir. Anti-6A OPA GMT'leri, imkan dahilinde açıklayıcıdır.

GMT = Geometrik Ortalama Titre.

Not - Clinical trial.gov NCT numarası: NCT00574548.

PPSV23 ile Aşılammış 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 aşılammış 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 aşılamasından bir ay sonra hemagglütinasyon inhibisyon tayini (HAI) yoluyla ölçülmüştür. Her TIV suşu için HAI titresinde ≥ 4 kat artış görülen (yanıt veren) olguların oranı, aşılamaadan 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 aşı antijeni 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 yanıtını 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 inferioriteyi, 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 güvenlik 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 bir 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 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.

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

27

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi : 10/02/2010

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

30.04.2012