KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PREVENAR 20® 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör
Pnömokokal konjuge polisakkarid aşı (20-valan, adsorbe)
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 doz (0,5 mL) içinde:

• Polisakkarid Serotip	1[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	3[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	4[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	5[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	6A[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	6B[1,2]…….....	4,4 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	7F[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	8[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	9V[1,2]..…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	10A[1,2]...…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	11A[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	12F[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	14[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	15B[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	18C[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	19A[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	19F[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	22F[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	23F[1,2]…….....	2,2 mikrogram
• Polisakkarid Serotip	33F[1,2]…….....	2,2 mikrogram

[1] CRM_{197} (çapraz reaktif materyal 197) taşıyıcı proteine konjuge edilmiştir (yaklaşık olarak doz başına 51 mikrogram).
[2]Alüminyum fosfat üzerine adsorbe edilmiştir (doz başına 0,125 mg).

Yardımcı maddeler:
Sodyum klorür.....4,4 mg

PREVENAR 20, her 0,5 mL dozda 0,2 mg/mL polisorbat 80'e eşdeğer 0,1 mg polisorbat 80 içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon.
Aşı beyaz homojen bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

6 haftadan 18 yaşına (18. yaş günü öncesi) kadar olan bebek, çocuk ve adölesanlarda *Streptococcus pneumoniae* kaynaklı invazif hastalıklar, pnömoni ve akut otitis medianın önlenmesi amaçlı aktif bağışıklama için endikedir.

18 yaş ve daha büyük erişkinlerde *Streptococcus pneumoniae* kaynaklı invazif hastalıklar ve pnömoninin önlenmesi amaçlı aktif bağışıklama için endikedir.

Spesifik pnömokokal serotiplere karşı koruma ile ilgili bilgi için 4.4 ve 5.1'e bakınız.

PREVENAR 20 yerel önerilere göre kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İlk dozunu PREVENAR 20 ile alan bebeklerin aşılama takvimini PREVENAR 20 ile tamamlaması önerilmektedir.

6 hafta-15 ay arası bebek ve çocuklarda aşı takvimi	
3 doz serisi (2 doz primer seriyi takiben 1 adet rapel doz)	Ulusal çocuk aşılama takviminin bir parçası olarak verilen PREVENAR 20 için önerilen bağışıklama serisi, her biri 0,5 mL olan üç dozdan oluşur. İlk doz genellikle 2 aylıkken, ikinci doz ise 2 ay sonra verilir. İlk doz 6 haftalık gibi erken bir dönemde verilebilir. Üçüncü (rapel) dozun 11 ila 15 aylıkken yapılması önerilir (bkz. Bölüm 5.1).
4 doz serisi (3 doz primer seriyi takiben 1 adet rapel doz)	PREVENAR 20 her biri 0,5 mL olan 4 doz şeklinde verilebilir. Bebeklerde primer seri 3 dozdan oluşur. İlk doz genellikle 2. ayda verilir ve uygulamalar, dozlar arasında en az 4 haftalık aralık bırakılarak yapılır. İlk doz en erken altı haftalık bebeğe uygulanabilir. Dördüncü dozun (rapel doz) 11-15 aylar arasında yapılması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 5.1).
Preterm bebekler (gebeliğin 37. haftasından önce doğum)[a]	Bağışıklama programı kapsamında PREVENAR 20 için önerilen bağışıklama serisi her biri 0.5 mL olan 4 doz içermektedir. İlk doz genellikle 2. ayda verilir ve uygulamalar, dozlar arasında en az 4 haftalık aralık bırakılarak yapılır. İlk doz en erken altı haftalık bebeğe uygulanabilir. Dördüncü dozun (rapel doz) 11-15 aylar arasında yapılması tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 5.1).
Başka bir pnömokokal konjuge aşıdan geçiş yapan 15 aydan küçük bebek ve çocuklarda aşılama takvimi[b]	
Başka bir pnömokokal konjuge aşı ile önceden aşılanma	Başka bir pnömokokal konjuge aşı ile bağışıklama programına başlamış olan bebek ve çocuklar takvimde herhangi bir zaman

	noktasında PREVENAR 20'ye geçerek bağışıklama programlarını tamamlayabilir.
7 ay-18 yaş arası bebek ve çocuklarda yakalama aşılaması takvimi	
Daha önceden aşılanmamış 7 aylık-<12 aylık (12 aya kadar) arası bebekler[a]	Her biri 0,5 mL olan 2 doz şeklinde uygulanır. Dozlar arasında en az 4 haftalık aralık bırakılarak yapılır. 3. dozun bebeklerin hayatlarının 2. yılında uygulanması önerilir.
Daha önceden aşılanmamış 12 aylık-<24 aylık (24 aya kadar) arası çocuklar[b]	Her biri 0,5 mL olan 2 doz şeklinde uygulanır. Dozlar arasında en az 8 haftalık aralık bırakılarak yapılır.
Daha önceden aşılanmamış 2 yaş -<5 yaş (5 yaşına kadar) arası çocuklar[b]	0,5 mL olan tek doz
Daha önce bir pnömokokal konjuge aşı ile aşılanmış 15 aylık -<5 yaş (5 yaşına kadar) arası çocuklar	1 doz (0,5 mL) Eğer daha öncesinde pnömokokal konjuge aşı uygulandı ise PREVENAR 20 aşılaması öncesi en az 8 hafta beklenmelidir (bkz Bölüm 5.1).
Daha önce bir pnömokokal konjuge aşı ile aşılanmış olmasından bağımsız 5 yaş -<18 yaş (18 yaşına kadar) arası çocuklar	1 doz (0,5 mL) Eğer daha öncesinde pnömokokal konjuge aşı uygulandı ise PREVENAR 20 aşılaması öncesi en az 8 hafta beklenmelidir (bkz Bölüm 5.1).
18 yaş ve üzeri erişkinlerde aşılama takvimi	
18 yaş ve üzeri erişkinler	18 yaş ve üzeri erişkinlere PREVENAR 20 tek doz olarak uygulanır. PREVERNAR 20 dozu ile tekrar aşılanma gerekliliği belirlenmemiştir. PREVENAR 20 için diğer pnömokokal aşılarla ardışık aşılamaya veya rapel doza ilişkin veri yoktur. PREVENAR 13 (PREVENAR 20 içinde de bulunan 13 polisakkarid konjugatından oluşan pnömokokal konjuge aşısı) ile elde edilen klinik deneyime dayanarak 23-valanlı pnömokokal polisakkarid aşısının kullanımının uygun olarak değerlendirildiği durumlarda ilk olarak PREVENAR 20 uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

a. Preterm ve daha önceden aşılanmamış 7 aydan 5 yaşına kadar olan bebek ve çocuklarda, PREVENAR 20'nin PREVENAR 13 (PREVENAR 20 içinde de bulunan 13 polisakkarid konjugatından oluşan pnömokokal konjuge aşısı) ile benzer şekilde performans göstermesi beklenmektedir.

b. PREVENAR 20'nin, daha önce başka bir pnömokokal konjuge aşısı ile aşılanmaya başlanan 15 aydan küçük bebeklerde ve çocuklarda güvenliliği ve immünojenisitesi henüz belirlenmemiştir. Ancak, düşük valanlı bir pnömokokal konjuge aşısından daha yüksek valanlı bir pnömokokal konjuge aşısına geçişle ilgili güvenlilik ve immünojenisite çalışmaları, PREVENAR 20 için geçerlidir. Klinik deneyimler ve ilgili randomize kontrollü çalışmalara dayanarak, daha düşük valanlı bir pnömokokal konjuge aşısından daha yüksek valanlı bir pnömokokal konjuge aşısına geçiş ile ilgili öneriler henüz bebeklik dönemi aşılamasını tamamlamamış bebekler ve çocuklar için PREVENAR 20 aşısı ile aşılama sürecini yönlendirmede göz önünde bulundurulabilir.

PREVENAR 20 yerel resmi önerilere göre kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:
Aşı, intramüsküler olarak uygulanmalıdır.

Tercih edilen aşılama yeri bebeklerde uyluğun anterolateral kısmı (vastus lateralis kası) veya çocuklarda ve erişkinlerde ise üst kol deltoid kasıdır. Sinirlere ve kan damarlarına aşı uygulaması yapılmasından kaçınılmalıdır. Aşı kalça bölgesine enjekte edilmemelidir. PREVENAR 20 damar içine uygulanmaz.

Uygulama öncesi aşının saklanması ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
PREVENAR 20 için özel popülasyonlara yönelik veri yoktur.

İmmün yetmezliği olan çocukların ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu veya hematopoetik kök hücre nakli (HKHT) olan yetişkinlerin, ayrıca orak hücre anemisi hastalığı (OHAH) olan çocukların yer aldığı ve pnömokokal enfeksiyon açısından yüksek riskli olan kişilerde PREVENAR 13 (PREVENAR 20 içinde de bulunan 13 polisakkarid konjugatından oluşan bir pnömokokal konjuge aşısı) ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Bu verilere dayanarak PREVENAR 13 için aşağıdaki pozoloji önerilmiştir:
Daha önce bir veya daha fazla PPA23 dozu ile aşılanmış olanlar dahil pnömokokal enfeksiyon açısından daha yüksek risk grubundaki kişilerin [örn. orak hücreli anemisi veya insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu] en az bir doz PREVENAR 13 alması önerilmektedir.

HKHT yapılmış bireylerde önerilen bağışıklama serisi her biri 0,5 mL olan 4 doz PREVENAR 13'ten oluşur. Primer seri dozlar arasında en az 4 hafta 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 (bkz. Bölüm 5.1).

Yüksek riskli bireylerde PREVENAR 13 için doz önerileri PREVENAR 20 aşılaması sırasında yol gösterici olarak düşünülebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerin pnömokok aşılarına vereceği bağışıklık yanıtı için Bölüm 4.4'e ve 5.1'e bakınız.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
PREVENAR 20 ile veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
PREVENAR 20'nin 6 haftalıktan küçük bebeklerde, preterm bebeklerde, hiç aşılanmamış çocuklarda veya kısmi aşılanmış bebek ve çocuklarda verisi yoktur ya da sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4, 4,8 ve 5.1). Yukarıdaki doz önerileri ağırlıklı olarak PREVENAR 13 deneyimine dayanmaktadır.

PREVENAR 20'nin 6 haftalıktan küçük bebeklerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
PREVENAR 20, 18 yaş ve üstü bireylerde endikedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PREVENAR 20 intravasküler olarak uygulanmamalıdır.

Takip edilebilirlik
Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için, uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka açık olarak kaydedilmelidir.

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

Eş zamanlı hastalık
Ciddi akut febril hastalığı olan bireylerde aşılama ertelenmelidir. Fakat soğuk algınlığı gibi minör enfeksiyon varlığı aşı uygulamasının ertelenmesini gerektirmez.

Trombositopeni ve pıhtılaşma bozukluğu
İntramüsküler uygulama sonrasında kanama oluşabileceğinden trombositopenisi veya herhangi bir kanama bozukluğu olan kişilerde aşı dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Pıhtılaşma bozukluğu olan hastalardaki kanama riski herhangi bir aşının intramüsküler olarak uygulanmasından önce dikkatlice değerlendirilmeli ve potansiyel fayda risklerden belirgin şekilde fazla ise subkutan uygulama değerlendirilmelidir.

Pnömokokal hastalıklara karşı koruma
PREVENAR 20, yalnızca aşı içerisinde bulunan *Streptococcus pneumoniae* serotiplerine karşı koruma sağlar ve invazif hastalık, pnömoni veya otitis media (OM)'ye neden olan diğer mikroorganizmalara karşı koruma sağlamaz. Herhangi bir aşıda olduğu gibi PREVENAR 20, aşı uygulanan kişilerin hepsinde invazif pnömokokal hastalığa, pnömoniye veya OM'ye karşı koruma sağlamayabilir. Ülkenizdeki en güncel epidemiyolojik bilgiler için ilgili ulusal kuruluşa danışabilirsiniz.

Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler
PREVENAR 20'nin bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde güvenlilik ve immünojenisite verileri mevcut değildir. Aşılama kişi bazlı olarak değerlendirilmelidir.

Pnömokokal aşılardaki deneyime dayanarak bağışıklık yeterliliği değişmiş/azalmış bazı kişilerde PREVENAR 20'ye verilen bağışıklık cevabı azalmış olabilir.

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

HIV enfeksiyonu, OHAH veya HKHT'si olan bireylerde PREVENAR 13'ün (PREVENAR 20 içinde bulunan 13 polisakkarid konjugatından oluşan pnömokokal konjuge aşı) güvenlilik ve immunojenisite verileri mevcuttur (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). PREVENAR 20, resmi önerilere uygun olarak kullanılmalıdır.

Çalışılan tüm yaş gruplarındaki erişkinlerde, PREVENAR 20 ile, PREVENAR 13'e kıyasla serotiplerin çoğunda sayısal olarak daha düşük geometrik ortalama titreler (GMT) gözlenmesine rağmen, resmi eşdeğerlik kriterleri karşılanmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Çocuklarda, PREVENAR 13 ile karşılaştırıldığında, tüm ortak serotipler için sayısal olarak daha düşük immünoglobulin G (IgG) geometrik ortalama konsantrasyonları (GMC) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bu gözlemlerin bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler için klinik anlamı bilinmemektedir.

Pediyatrik popülasyon
Özellikle solunum fonksiyonlarının yeterince gelişmemesi hikayesi olan çok erken prematüre bebeklere (28 hafta veya daha az gebelik haftasına sahip olanlar dahil) primer bağışıklama serisi uygulanırken apne riski ve 48 ila 72 saat boyunca solunum izleme gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bebekler grubunda aşılamanın faydası yüksek olduğundan, aşılamadan vazgeçilmemesi veya geciktirilmemesi gerekmektedir.

Yardımcı maddeler

PREVENAR 20 polisorbat 80 içerir (bkz. Bölüm 2). Polisorbat 80 aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farklı enjektabl aşılar her zaman farklı yerlere enjekte edilmelidir.

PREVENAR 20 diğer aşılarla/tıbbi ürünlerle aynı enjektörde karıştırılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

6 haftadan 5 yaşına kadar olan bebek ve çocuklarda PREVENAR 20 aşağıda belirtilen aşı antijenlerinden herhangi biriyle monovalan veya kombine aşılar olarak eş zamanlı uygulanabilir: Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, hepatit B, *Haemophilus influenza* tip b, inaktif poliomyelit, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği aşısı. Klinik çalışmalarda PREVENAR 20 rotavirüsü aşıları ile de güvenli bir şekilde uygulanmıştır. Herhangi bir güvenlilik problemi ile karşılaşılmamıştır.

18 yaş ve üzeri bireyler

PREVENAR 20 mevsimsel influenza aşısı (dört valanlı influenza aşısı (QIV); yüzey antijeni, inaktive edilmiş, adjuvanlanmış) ile birlikte uygulanabilir.

Altta yatan hastalığı ile bağlantılı olarak yaşamı tehdit eden pnömokokal hastalık geliştirme riski yüksek olan bireylerde, QIV ve PREVENAR 20'nin farklı zamanlarda uygulanması (örn. yaklaşık 4 hafta) düşünülebilir. 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerde yapılan çift kör, randomize çalışmada (B7471004) immün yanıt resmi olarak eşdeğer bulunmuştur ancak PREVENAR 20'nin tek başına verildiği zamana kıyasla mevsimsel influenza aşısı (QIV, yüzey antijeni, inaktive edilmiş, adjuvanlanmış) ile birlikte verildiğinde PREVENAR 20'de yer alan tüm pnömokokal serotipler için sayısal olarak daha düşük titreler gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir.

PREVENAR 20, COVID-19 mRNA aşısı (nükleosit modifiyeli) ile birlikte uygulanabilir.

PREVENAR 20’nin diğer aşılar ile birlikte uygulanmasına ilişkin veri yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlarda PREVENAR 20'nin diğer tıbbi ürünlerle eş zamanlı olarak uygulanmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

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 20 için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

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

Yine de gebelik döneminde PREVENAR 20’nin kullanımından kaçınılmalıdır.

PREVENAR 20’nin gebelik döneminde kullanımı potansiyel faydaların anne ve fetüs için herhangi bir potansiyel riskten daha ağır bastığı durumlarda düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi
PREVENAR 20’nin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
PREVENAR 20’nin fertilite üzerinde etkisini gösteren insan verisi yoktur. Hayvan çalışmaları dişi üreme toksisitesi üzerinde direkt veya in direkt bir zararlı etki olduğunu göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PREVENAR 20’nin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yok denecek kadar azdır. Fakat “4.8 İstenmeyen etkiler” bölümünde bahsedilen etkilerden bazıları geçici olarak araç veya makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Pediyatrik popülasyon
PREVENAR 20'nin güvenliliği 5 klinik çalışmada (bir Faz 2 ve dört Faz 3), 4 randomize, çift kör, aktif kontrollü klinik çalışma ve 1 tek kollu klinik çalışmada yaşları 6 hafta ila 18 yaşından küçük olan 5.987 katılımcıda değerlendirilmiştir; 3.664 katılımcıya en az bir doz PREVENAR 20 ve 2.323 katılımcıya PREVENAR 13 (kontrol aşısı) uygulanmıştır.

6 haftalık -15 aydan küçük yaşta olan katılımcılar
Klinik çalışmalar, yaşları 6 hafta ila <15 ay arasında olan sağlıklı bebeklerde 3 dozluk bir program veya 4 dozluk bir program kullanılarak yürütülmüştür (bkz. Bölüm 5.1). Bu bebek

çalışmalarında 5.156 katılımcıya en az 1 doz aşı yapılmıştır: 2.833'üne PREVENAR 20 ve 2.323'üne PREVENAR 13 uygulanmıştır. Genel olarak, her gruptaki katılımcıların yaklaşık %90'ına çalışmada belirtilen oyun çağı çocuk dozuna kadar tüm dozlar yapılmıştır. Tüm çalışmalarda, lokal reaksiyonlar ve sistemik olaylar her dozdan sonra kaydedilmiş ve advers olaylar (AE'ler) tüm çalışmalarda ilk dozdan son bebek aşısından 1 ay sonrasına kadar ve oyun çağı çocuk dozundan 1 ay sonrasına kadar kaydedilmiştir. Ciddi advers olaylar Faz 3 B7471012 çalışmasında (Çalışma 1012) son dozdan 1 ay sonrasına kadar ve Faz 3 çalışmalarında (Çalışma 1011, 1013) ve Faz 2 çalışmasında (Çalışma 1003) son dozdan 6 ay sonrasına kadar değerlendirilmiştir.

PREVENAR 20, bebek çalışma popülasyonlarında 3 dozluk ve 4 dozluk seriler halinde uygulandığında, iyi tolere edilmiş, düşük oranlarda şiddetli lokal reaksiyonlar ve sistemik olaylar görülmüş ve çoğu reaksiyon 1 ila 3 gün içinde düzelmiştir. PREVENAR 20 sonrasında lokal reaksiyonlar ve sistemik olaylar görülen katılımcıların yüzdesi genel olarak PREVENAR 13 sonrasında görülenlere benzer olmuştur. PREVENAR 20'nin herhangi bir dozundan sonra en sık bildirilen lokal reaksiyonlar ve sistemik olaylar sinirlilik, uyku hali ve enjeksiyon bölgesinde ağrı olmuştur. Bu çalışmalarda, PREVENAR 20 belirli rutin pediyatrik aşılarla birlikte uygulanmış veya uygulanmasına izin verilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Çalışma 1012, 601 sağlıklı bebeğe 3 dozluk bir seri halinde PREVENAR 20'nin uygulandığı, pivotal, çift kör, randomize, aktif kontrollü bir Faz 3 çalışmasıdır. PREVENAR 20'nin herhangi bir dozundan sonra en sık bildirilen (>%10) advers reaksiyonlar sinirlilik (%71 ila %71,9), uyku hali/uyku artışı (%50,9 ila %61,2), enjeksiyon yerinde ağrı (%22,8 ila %42,4), iştah azalması (%24,7 ila %39,3), enjeksiyon yerinde kızarıklık (%25,3 ila %36,9), enjeksiyon yerinde şişme (%21,4 ila %29,8) ve ateş ≥38 °C (%8,9 ila %24,3) olmuştur. Advers reaksiyonların çoğu aşılamayı takip eden 1 ila 2 gün içinde meydana gelmiş olup hafif veya orta şiddette ve kısa süreli olmuştur (1 ila 2 gün).

Çalışma 1011, 1013 ve 1003, 4 dozluk bir seri halinde PREVENAR 20 ile aşılanan 2.232 sağlıklı bebeği içeren çift kör, randomize, aktif kontrollü çalışmalardır. Bebeklerde PREVENAR 20'nin herhangi bir dozundan sonra gözlenen en sık bildirilen (>%10) advers reaksiyonlar sinirlilik (%58,5 ila %70,6), uyku hali/uyku artışı (%37,7 ila %66,2), enjeksiyon yerinde ağrı (%32,8 ila %45,5), iştah azalması (%23 ila %26,4), enjeksiyon yerinde kızarıklık (%22,6 ila %24,5) ve enjeksiyon yerinde şişme (%15,1 ila %17,6) olmuştur. Aşılamayı takiben advers reaksiyonların çoğu hafif veya orta şiddette olmuş ve çoğu reaksiyon 1 ila 3 gün içinde düzelmiştir. Seyrek olarak ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir.

Çalışma 1013'te, prematüre alt grubundaki (34 ila 37 haftadan küçük doğan 111 bebek) lokal reaksiyonlar ve sistemik olaylar, çalışmadaki zamanında doğan bebeklere benzer veya daha düşük bulunmuştur. Prematüre alt grubunda, herhangi bir lokal reaksiyonun bildirilme sıklığı PREVENAR 20 grubunda %31,7 ila %55,3 ve herhangi bir sistemik olay PREVENAR 20 grubunda %65,0 ila %85,5 arasında değişmiştir.

15 ay ila 18 yaştan küçük olan katılımcılar

Faz 3 B7471014 çalışmasında (Çalışma 1014), yaşları 15 ay ila <18 yaş arasında değişen 831 katılımcıya 4 yaş grubunda tek doz PREVENAR 20 uygulanmıştır (209 katılımcı 15 ile 24 ay arası; 216 katılımcı 2 yaş ile <5 yaş arası; 201 katılımcı 5 yaş ile <10 yaş arası ve 205 katılımcı 10 yaş ile <18 yaş arası). Beş yaşından küçük katılımcılara daha önce en az 3 doz PREVENAR 13 uygulanmıştır.

PREVENAR 20'nin herhangi bir dozundan sonra 2 yaşından küçük katılımcılarda en sık bildirilen (>%10) advers reaksiyonlar sinirlilik (%61,8), enjeksiyon bölgesinde ağrı (%52,5), uyku hali/uykuda artış (%41,7), enjeksiyon bölgesinde kızarıklık (%37,7), iştah azalması

(%25), enjeksiyon bölgesinde şişme (%22,1) ve ateş ≥ 38°C (%11,8) olmuştur. 2 yaş ve üzeri katılımcılarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%66 ila %82,9), kas ağrısı (%26,5 ila %48,3), enjeksiyon bölgesinde kızarıklık (%15,1 ila %39,1), yorgunluk (%27,8 ila %37,2), baş ağrısı (%5,6 ila %29,3) ve enjeksiyon bölgesinde şişlik (%15,6 ila %27,1) olmuştur.

18 yaş ve üzeri erişkinler
PREVENAR 20'nin güvenliliği, 6 klinik çalışmada (iki adet Faz 1, bir adet Faz 2 ve üç adet Faz 3) 18 yaş ve üzerindeki 4.552 katılımcı ve kontrol gruplarındaki 2.496 katılımcıda değerlendirilmiştir.

Faz 3 çalışmalarında 4.263 katılımcıya PREVENAR 20 uygulanmıştır. Bu çalışmalar, 18 ila 49 yaş arasındaki 1.798 katılımcıyı, 50 ila 59 yaş arasındaki 334 katılımcıyı ve 60 yaş ve üzerindeki 2.131 katılımcıyı (1138 katılımcı 65 yaş ve üzerindedir) içermiştir. Faz 3 çalışmalarında PREVENAR 20 uygulanmış olan katılımcılardan 3.639'una daha önce pnömokokal aşı uygulanmamıştır, 253'üne daha önce [pnömokokal polisakkarid aşısı (23 valanlı); PPA23] (kayıttan ≥1 ila ≤5 yıl önce), 246'sına daha önce yalnızca PREVENAR 13 (kayıttan ≥6 ay önce) ve 125'ine daha önce PREVENAR 13 ve ardından PPA23 aşısı (kayıttan ≥1 yıl önce PPA23 dozu) uygulanmıştır.

Faz 3 çalışma B7471007'deki (Pivotal Çalışma 1007) katılımcılar, aşı uygulamasından sonra 1 ay boyunca advers olaylar ve aşı uygulamasından sonra 6 ay boyunca ciddi advers olaylar açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışma, 18 ila 49 yaş arasındaki 447 katılımcıyı, 50 ila 59 yaş arasındaki 445 katılımcıyı, 60 ila 64 yaş arasındaki 1985 katılımcıyı, 65 ila 69 yaş arasındaki 624 katılımcıyı, 70 ila 79 yaş arasındaki 319 katılımcıyı ve ≥80 yaşındaki 69 katılımcıyı içermiştir.

Çalışma 1007 ve Faz 3 çalışması olan B7471008'deki (seri uyumluluk çalışması 1008) 18 ila 49 yaş arasındaki katılımcılarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%79,2), kas ağrısı (%62,9), yorgunluk (%46,7), baş ağrısı (%36,7) ve eklem ağrısı (%16,2) olmuştur. Çalışma 1007'de 50 ila 59 yaş arasındaki katılımcılarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%72,5), kas ağrısı (%49,8), yorgunluk (%39,3), baş ağrısı (%32,3) ve eklem ağrısı (%15,4) olmuştur. Çalışma 1007'de ≥60 yaşındaki katılımcılarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%55,4), kas ağrısı (%39,1), yorgunluk (%30,2), baş ağrısı (%21,5) ve eklem ağrısı (%12,6) olmuştur. Bunlar genellikle hafif veya orta yoğunlukta olmuştur ve aşı uygulamasından sonra birkaç gün içinde düzelmiştir.

Faz 3 çalışma B7471006 (Çalışma 1006), daha önceki pnömokokal aşılanma durumu birbirinden farklı olan (daha önce PPA23, daha önce PREVENAR 13 veya daha önce PREVENAR 13 ve ardından PPA23) ≥65 yaşındaki katılımcılarda PREVENAR 20'yi değerlendirmiştir. Bu çalışmada katılımcılar için en sık bildirilen advers reaksiyonlar sıklık açısından çalışma 1007'de ≥60 yaşındaki katılımcılar için tanımlananlara benzer olmuş, daha önce PREVENAR 13 uygulanmış olan katılımcılarda enjeksiyon bölgesi ağrısının (%61,2) ve daha önce PREVENAR 13 ve ardından PPA23 uygulanmış olan katılımcılarda eklem ağrısının (%16,8) kısmen daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Bebek popülasyonundaki Faz 2, pediyatrik ve yetişkin popülasyonlardaki Faz 3 klinik çalışmalarından ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen istenmeyen etkiler, aşağıda sunulmuştur.

Klinik çalışmalarda raporlanan istenmeyen etkiler

PREVENAR 20, PREVENAR 13 ile aynı 13 serotipe özgü kapsüler polisakkarid konjugatı ve aynı aşı yardımcı maddelerini içerdiğinden PREVENAR 13 için halihazırda tanımlanmış olan advers reaksiyonlar, PREVENAR 20 için de kabul edilmiştir.

Aşağıda bebek popülasyonundaki Faz 2 çalışmasında ve pediyatrik ve yetişkin popülasyonlardaki Faz 3 çalışmalarında bildirilen advers reaksiyonlar, bir PREVENAR 20 grubunda veya entegre veri setinde aşılamadan sonra görülen advers reaksiyonlar, lokal reaksiyonlar veya sistemik olaylar arasından en yüksek sıklığa dayalı olarak sunulmaktadır.

Bebeklerde yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler, PREVENAR 20'nin diğer rutin çocukluk aşılarıyla eş zamanlı olarak uygulandığını göstermektedir

Advers reaksiyonlar, sistem-organ sıralaması ve azalan ciddiyet sırasına göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık şu şekilde tarif edilmiştir: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

PREVENAR 20 klinik çalışmalarından elde edilen advers reaksiyonlar

6 hafta ila <5 yaş arası bebekler ve çocuklar

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek :Yüzde ödem, dispne, bronkospazm dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları[a]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın :İştah azalması

Psikiyatrik hastalıkları
Çok yaygın :İrritabilite
Yaygın olmayan :Ağlama[a]

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın :Uykulu olma/ uyku artışı, huzursuz uyku/ uykuda azalma[a]
Yaygın olmayan :Nöbet (febril nöbetler dahil)
Seyrek :Hipotonik-hiporesponsif atak[a]

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın :Diyare, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın :Döküntü
Yaygın olmayan :Ürtiker ve ürtiker benzeri döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın :Ateş (pireksi), aşılama bölgesinde eritem veya endürasyon/şişme (>2-7 cm) (oyun çağı çocuklarına uygulanan doz sonrası ve büyük çocuklarda [2 yaş ila <5 yaş]), aşılama bölgesinde ağrı/hassasiyet
Yaygın :38,9ºC'den yüksek ateş, aşılama bölgesinde eritem veya endürasyon/şişme (>2-7 cm) (bebek serisi sonrası), aşılama bölgesinde kol hareketlerini kısıtlayan ağrı/hassasiyet
Yaygın olmayan :Aşılama bölgesinde eritem veya endürasyon/şişme (>7 cm)

Seyrek :Aşılama bölgesinde hipersensitivite[c]

5 yaş ila <18 yaş arası çocuklar ve adölesanlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın :İştah azalması[a]

Psikiyatrik hastalıkları
Çok yaygın :İrritabilite[a]

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın :Uykulu olma/ uyku artışı[a], huzursuz uyku/ uykuda azalma[a], baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın :Diyare[a], kusma[a]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın :Döküntü[a]
Yaygın olmayan :Ürtiker veya ürtiker benzeri döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Çok yaygın :Kas ağrısı
Yaygın :Eklem ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın :Yorgunluk, aşılama bölgesinde eritem, aşılama bölgesinde endürasyon/şişme, aşılama bölgesinde ağrı/hassasiyet
Yaygın :Aşılama bölgesinde kol hareketlerini kısıtlayan ağrı/hassasiyet
Yaygın olmayan :Ateş (pireksi)

Erişkinler

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan :Yüzde ödem, dispne, bronkospazm dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın :İştah azalması[a]

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın :Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın olmayan :Diyare[b], mide bulantısı, kusma[b]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan :Döküntü[b], anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Çok yaygın :Eklem ağrısı, kas ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın :Yorgunluk, aşılama bölgesinde ağrı/hassasiyet, aşılama bölgesinde kol hareketlerini kısıtlayan ağrı/hassasiyet[a]

Yaygın	:Ateş (pireksi), aşılama bölgesinde eritem[b] aşılama bölgesinde endürasyon/şişme[b]
Yaygın olmayan:	:Aşılama bölgesinde kaşıntı, lenfadenopati, aşılama bölgesinde ürtiker, titreme[b]

a. Bu sıklıklar PREVENAR 13 ile yapılan klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlara (AR'ler) dayanmaktadır, çünkü bu AR'ler bebekler (Faz 2 ve 3), 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlar ve 18 yaş ve üstü erişkinlerde (Faz 3) yapılan PREVENAR 20 çalışmalarında bildirilmemiştir; bu nedenle sıklık bilinmemektedir.
b. PREVENAR 13 ile erişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda çok yaygın (≥1/10) olarak bildirilen olaylar.
c. PREVENAR 13 için rapor edilmeyen advers reaksiyonlar (AR'ler). Ancak PREVENAR 13 için pazarlama sonrası deneyiminde enjeksiyon yerinde ürtiker, enjeksiyon yerinde kaşıntı ve enjeksiyon yerinde dermatit bildirilmiştir.

Erişkinlerde eşzamanlı aşı uygulamasıyla güvenlilik
PREVENAR 20≥65 yaşındaki erişkinlere bir COVID-19 mRNA aşısının (nükleosit modifiyeli) üçüncü (rapel) dozu ile birlikte uygulandığında, tolerabilite profili genel olarak tek başına uygulanan COVID-19 mRNA aşısınınkine (nükleosit modifiyeli) benzerdir. Tek başına PREVENAR 20 uygulamasıyla karşılaştırıldığında güvenlilik profilinde birkaç farklılık vardır. Faz 3 çalışması B7471026'da (Çalışma 1026), birlikte uygulamada pireksi (%13) ve titreme (%26,5) "çok yaygın" olarak bildirilmiştir. Birlikte uygulama grubunda bir baş dönmesi (%0,5) raporu da vardır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde elde edilen advers reaksiyonlar

Bu yan etkiler PREVENAR 13'ün pazarlama sonrası pediyatrik ve erişkinlerde kullanımı sırasında spontane raporlardan elde edildiğinden PREVENAR 20 için de ortaya çıkabilir. PREVENAR 20, tüm PREVENAR 13 bileşenlerini (polisakkarid konjugatları ve yardımcı maddeler) içerdiğinden PREVENAR 13 ile elde edilen pazarlama sonrası güvenlilik deneyimi PREVENAR 20 ile de ilgilidir. Bu yan etkiler, belirsiz büyüklükte bir popülasyon tarafından gönüllülük esasına dayanılarak bildirilmiştir. Bu nedenle, tüm bu yan etkilerin sıklığını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya tüm bu yan etkiler için aşıya maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak olası değildir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor :Aşılama bölgesine lokalize lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor :Şokun dahil olduğu anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Bilinmiyor :Anjiyoödem, eritema multiforme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor :Aşılama bölgesinde dermatit, aşılama bölgesinde ürtiker, aşılama bölgesinde prurit

Bu yan etkiler PREVENAR 13 ile elde edilen pazarlama sonrası deneyimde spontane olarak bildirilmiştir; bu nedenle, sıklıklar mevcut verilerden tahmin edilememiştir ve sıklıkları "bilinmiyor" olarak kabul edilmektedir.

Özel popülasyonlar için ek bilgi:

PREVENAR 13 ile yapılan çalışmalarda özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

HIV enfeksiyonu bulunan 6 yaş ila <18 yaşındaki katılımcılarda yan etkilerin sıklığı çok yaygın görülen ateş (%11 ila %19), eklem ağrısı (%24 ila %42)ve kusma (%8 ila %18) dışında yukarıda listelenenlerle benzer sıklıklarla görülmektedir. HIV enfeksiyonu bulunan 18 yaş ve üzeri katılımcılarda yan etki sıklığı çok yaygın görülen ateş (%5 ila %18) ve kusma (%8 ila %12) ve yaygın görünen mide bulantısı (<%1 ila %3) dışında yukarıda listelenenlerle benzer sıklıklarla görülmektedir.

HKHT'si olan 2 ila <18 yaşındaki katılımcılarda yan etki sıklığı çok yaygın görülen aşılama bölgesinde kol hareketlerini kısıtlayan ağrı/gerginlik (%5 ila %15), kusma (%6 ila %21), diyare (%15 ila %32) ve eklem ağrısı (%25 ila %32) dışında yukarıda listelenenlerle benzer sıklıklarla görülmektedir. HKHT'si olan 18 yaş ve üzeri katılımcılarda yan etki sıklığı çok yaygın görülen yüksek ateş (%4 ila %15), kusma (%6 ila %21) ve diyare (%25 ila %36) dışında yukarıda listelenenlerle benzer sıklıklarla görülmüştür.

OHAH'si olan 6 ila <18 yaşındaki katılımcılarda yan etki sıklığı çok yaygın görülen aşılama bölgesinde kol hareketlerini kısıtlayan ağrı/gerginlik (%11 ila %16), ateş (%21 ila %22), kusma (%13 ila %15), diyare (%13 ila %25) ve eklem ağrısı (%40 ila %45) dışında yukarıda listelenenlerle benzer sıklıklarla görülmektedir.

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 enjektör formunda olması nedeniyle PREVENAR 20 ile doz aşımı görülmesi beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Aşılar, pnömokokal aşılar
ATC kodu: J07AL02

Etki mekanizması
PREVENAR 20, tümü CRM197 taşıyıcı proteine konjuge edilmiş 20 pnömokok kapsüler polisakkarit içerir; bu sayede polisakkarite verilen immün yanıt T-hücresinden bağımsız bir yanıttan T-hücresine bağımlı bir yanıta dönüşür. T hücresine bağımlı yanıt, pnömokok hastalığına karşı koruma sağlamak için artmış bir antikor yanıtına ve indüklenmiş fonksiyonel antikorlara (opsonizasyon, fagositoz ve pnömokokların öldürülmesi ile ilişkili) ve ayrıca bakteriye yeniden maruz kalındığında anamnestik (rapel dozu) bir yanıta imkan veren bellek B hücrelerinin oluşumuna yol açar.

Streptococcus pneumoniae'ye maruz kaldıktan sonra veya pnömokok aşılamasını takiben çocuklarda ve yetişkinlerde immün yanıtlar, IgG veya opsonofagositik aktivite (OPA) yanıtları

ölçülerek belirlenebilir. OPA fonksiyonel antikor aktivitesini ölçer ve yetişkinlerde pnömokok hastalığına karşı korumanın önemli bir immünolojik yedek ölçütü olarak kabul edilir. Çocuklarda, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) enzim-bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) kullanılarak ≥ 0,35 mikrogram/mL'ye karşılık gelen serotipe özgü IgG antikor seviyesine veya eş değer bir teste özgü değere ulaşan aşılanmış çocukların oranı da dahil pnömokokal konjuge aşıların klinik değerlendirmesi için birden fazla immünojenisite kriteri kullanılmaktadır.

Pnömokokal hastalığa karşı bireysel koruma ile ilişkili olan serotipe özgü immün yanıtlar net olarak tanımlanmamıştır.

Klinik etkililik

PREVENAR 20 ile herhangi bir etkililik çalışması gerçekleştirilmemiştir.

İmmünojenisite verileri
Bebekler, çocuklar ve adolesanlarda PREVENAR 20 klinik çalışmaları

İmmünojenisite, birincil seriyi takip eden 1. ayda ve oyun çağı çocuk dozunu takip eden 1. ayda serotipe özgü IgG yanıt oranları (≥ 0,35 mikrogram/mL'lik serotipe özgü IgG seviyesini veya eş değer teste özgü değeri karşılayan katılımcıların oranı) ve IgG GMT'leri ile değerlendirilmiştir. OPA GMT'leri ayrıca birincil seriden ve oyun çağı çocuk dozundan 1 ay sonra ölçülmüştür. DSÖ ELISA'sında 0,35 mikrogram/mL'ye karşılık gelen önceden tanımlanmış konsantrasyon (veya eş değer teste özgü eşik değer) yalnızca popülasyon düzeyinde geçerlidir ve invazif pnömokokal hastalığa karşı bireysel veya serotipe özgü korumayı tahmin etmek için kullanılamaz. Pnömoni ve akut orta kulak iltihabı (AOM) için herhangi bir koruma korelasyonu bulunmamaktadır.

İki Faz 3 klinik çalışması (Çalışma 1011, Çalışma 1012) ve bir Faz 2 klinik çalışması (Çalışma 1003) PREVENAR 20'nin immünojenisitesini bebeklerde 3 dozluk veya 4 dozluk seriler halinde değerlendirmiştir. Bir Faz 3 çalışması B7471027 (Çalışma 1027), PREVENAR 13 ile önceden yapılan 2 bebek dozundan sonra, 12 ay ile 24 ay arası oyun çağı çocuklarda PREVENAR 20'nin tek rapel dozu veya 2 dozunun immünojenisitesini değerlendirmiştir. Yaşları 15 ay ila 18 yaş arasında olan çocuklarda yapılan bir Faz 3 çalışmada (Çalışma 1014) tek doz PREVENAR 20 değerlendirilmiştir.

Dört dozluk bir bebek aşılama serisinde 3 ve 4 dozun ardından immün yanıtlar

Amerika Birleşik Devletleri ve Porto Riko'da yürütülen Çalışma 1011'de, onay tarihinde 2 aylık (≥ 42 ila ≤ 98 gün) olan ve >36 gebelik haftasında doğan 1.991 sağlıklı bebek randomize edilmiş (1:1) ve yaklaşık 2, 4, 6 ve 12 ila 15 aylıkken PREVENAR 20 veya PREVENAR 13 ile aşılanmıştır. Katılımcılara ayrıca difteri, tetanos, boğmaca (aselüler), hepatit B (rDNA), çocuk felci (inaktif) ve *Haemophilus influenzae* tip b konjuge aşı (adsorbe) içeren karma aşının 3 dozu ile oyun çağı çocuk dozunda kızamık, kabakulak, kızamıkçık karma aşısı ve suçiçeği aşısı dahil diğer pediatrik aşılar da yapılmıştır. Çalışmada rotavirüs ve influenza aşılarının birlikte uygulanmasına izin verilmiştir.

Üçüncü bebek dozundan bir ay sonra, belirtilen serotipe özgü IgG konsantrasyonları (%10 NI kriteri ile) olan katılımcıların yüzdelerindeki fark için NI, eşleşen 13 serotipin 9'u için karşılanmış ve 4 serotip (serotip 3, 4, 9V ve 23F) için karşılanmamıştır (Tablo 3). İlave 7 serotipten altısı da PREVENAR 13 grubundaki bir aşı serotipi için en düşük sonuçla karşılaştırıldığında (serotip 3 hariç) eşdeğerlik kriterlerini karşılamıştır; serotip 12F istatistiksel eşdeğerlik kriterlerini karşılayamamıştır. PREVENAR 20'nin 3. dozundan 1 ay

sonraki IgG GMC'leri, eşleşen 13 serotipin tümü için PREVENAR 13 grubundakiler ile eş değer olmuştur (IgG geometrik ortalama oranı (GMR) için 0,5 NI kriteri ile). NI kriteri, PREVENAR 13 grubundaki aşı serotipleri arasında en düşük IgG GMC'ye (serotip 3 hariç) sahip 7 ilave serotip için de karşılanmıştır (Tablo 1).

Tüm 7 ilave serotip için antikor seviyeleri PREVENAR 13 grubundaki ilgili serotipten anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 1 ve 2).

Oyun çağı çocuk dozundan bir ay sonra, IgG GMC'ler için NI (IgG GMR için 0,5 NI kriteri ile) eşleşen 13 serotipin tümü için karşılanmıştır. NI kriteri, PREVENAR 13 grubundaki aşı serotipleri arasında en düşük IgG GMC'ye (serotip 3 hariç) sahip 7 ilave serotip için de karşılanmıştır (Tablo 2). Her ne kadar bu sonlanım noktası için eşdeğerlik resmi olarak test edilmemiş olsa da, 4. dozdan 1 ay sonra belirtilen serotipe özgü IgG konsantrasyonları olan katılımcıların yüzdelerinde gözlenen farklar (PREVENAR 20-PREVENAR 13), serotip 3 (-%16,4, GA -%21, -%11,8) hariç tüm 13 eşleşen serotip için -%10'dan büyüktür. İlave 7 serotip için, 4. dozdan 1 ay sonra belirtilen serotipe özgü IgG konsantrasyonları olan katılımcıların yüzdesinde gözlenen farklar -%11,5 (serotip 12F) ile %1,8 (serotip 15B, 22F ve 33F) arasında değişmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. 4 dozluk serinin 3. dozundan bir ay sonra belirtilen pnömokok IgG konsantrasyonları ve pnömokok IgG GMC'leri (mikrogram/mL) olan katılımcıların yüzdesi, Çalışma 1011[a]

	Belirtilen IgG konsantrasyonları olan katılımcıların yüzdeleri[b]			**IgG GMC'ler**		
	PREVENAR 20 N[c] = 831-833	**PREVENAR 13 N[c] = 801-802**	**Fark (PREVENAR 20–PREVENAR 13)**	**PREVENAR 20 N[c] = 831-833**	**PREVENAR 13 N[c] = 801-802**	**PREVENAR 20 /PREVENAR 13**
	%	**%**	**% (%95 GA[d])**	**GMC[e]**	**GMC[e]**	**GMR (%95 GA[e])**
Serotipler						
1	84,9	91,1	-6,3 (-9,4;-3,1)	0,74	1,14	0,65 (0,59; 0,72)
3	40,5	55,2	-14,8 (-19,5; -10)	0,36	0,51	0,7 (0,64; 0,76)
4	78,2	87,5	-9,4 (-13; -5,8)	0,75	1,08	0,7 (0,63; 0,78)
5	86,2	90,5	-4,3 (-7,5; -1,2)	0,66	0,96	0,69 (0,61; 0,77)
6A	94,2	96,1	-1,9 (-4; 0,2)	1,95	2,69	0,72 (0,65; 0,81)
6B	88,3	92,4	-4,1 (-7; -1,2)	0,61	1,02	0,6 (0,51; 0,7)
7F	96,4	97,3	-0,9 (-2,6; 0,9)	1,71	2,29	0,75 (0,69; 0,81)
9V	80,3	88,8	-8,5 (-12; -5)	0,87	1,21	0,72 (0,65; 0,8)
14	94,2	95,4	-1,2 (-3,4; 1)	2,16	2,72	0,79 (0,71; 0,89)
18C	87,3	89,4	-2,1 (-5,3; 1)	1,31	1,71	0,77 (0,70; 0,84)
19A	96,3	98	-1,7	0,72	0,91	0,79

			(-3,4; -0,1)			(0,72; 0,86)
19F	96	95,9	0,2 (-1,8; 2,1)	1,59	2	0,79 (0,73; 0,86)
23F	74,3	83,2	-8,9 (-12,8; -4,9)	0,82	1,25	0,66 (0,58; 0,75)
İlave Serotipler[f]						
8	95,8	83,2[f]	12,6 (9,8; 15,6)	1,8	0,91[g]	1,98 (1,81; 2,16)
10A	88	83,2[f]	4,8 (1,4; 8,3)	1,21	0,91[g]	1,32 (1,18; 1,49)
11A	90	83,2[f]	6,9 (3,6; 10,2)	1,39	0,91[g]	1,52 (1,39; 1,67)
12F	48	83,2[f]	-35,1 (-39,4; -30,8)	0,55	0,91[g]	0,6 (0,54; 0,67)
15B	97	83,2[f]	13,8 (11,1; 16,8)	4,4	0,91[g]	4,82 (4,39; 5,3)
22F	98,7	83,2[f]	15,5 (12,9; 18,3)	3,71	0,91[g]	4,06 (3,68; 4,48)
33F	89,3	83,2[f]	6,1 (2,8; 9,5)	1,49	0,91[g]	1,64 (1,46; 1,83)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; dLIA=Luminex tabanlı doğrudan immünolojik test; ELISA=enzime bağlı immünosorbent testi; GMC =geometrik ortalama konsantrasyon; GMR=geometrik ortalama oran; IgG=immünoglobulin G; LLOQ=alt tayin limiti.

Not: Yüzde farkı için 2 taraflı %95 GA'nın alt limiti (PREVENAR 20-PREVENAR 13) >-10 veya GMR için 2 taraflı %95 GA'nın alt limiti (PREVENAR 20 - PREVENAR 13) >0,5 ise bir serotip için eşdeğerlik olduğu kabul edilmiştir.

Not: LLOQ'nun altındaki tayin sonuçları analizde 0,5×LLOQ olarak ayarlanmıştır.

a. Çalışma 1011 Amerika Birleşik Devletleri ve Porto Riko bölgesinde yürütülmüştür (NCT04382326).

b. PREVENAR 13 serotipleri için belirtilen seviyeler, yalnızca birincil bebek dozlarından sonra elde edilen sonuçların kullanıldığı serotip 19A hariç, birincil bebek dozlarından sonra, 3. (rapel) dozundan önce ve 3. (rapel) dozundan sonra (3 bebek dozu ve ardından bir 3. (rapel) dozu programı) elde edilen sonuçların kullanıldığı yayınlanmış bir köprüleme çalışmasından (Tan CY ve ark. 2018) alınmıştır.
   İlave 7 serotip için belirtilen seviyeler, 3 bebek dozu ve ardından bir 3. (rapel) dozu programını kullanan Faz 2 B7471003 Çalışmasından elde edilen verilerin uyum değerlendirmesinden (klinik dLIA'dan yeniden test ELISA'ya) elde edilmiştir.

c. N = Geçerli IgG konsantrasyonları olan katılımcı sayısı.

d. Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalı iki taraflı GA.

e. GMC'ler, GMR'ler ve ilgili 2 taraflı GA'lar, konsantrasyonların logaritmasının ortalamalarının ve ortalama farklarının (PREVENAR 20 - PREVENAR 13) ve ilgili GA'ların (Student t dağılımına dayalı olarak) üstelleştirilmesiyle hesaplanmıştır.

f. İlave 7 serotipin yüzde farkları için, PREVENAR 13 grubunda serotip 23F'den (serotip 3 hariç en düşük yüzdeye sahip Prevenar 13 serotipi) elde edilen IgG sonuçları eşdeğerlik karşılaştırmalarında kullanılmıştır. PREVENAR 13 grubunda 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ve 33F serotiplerine karşı belirtilen IgG konsantrasyonları olan katılımcıların yüzdesi sırasıyla %1,4, %1,9, %1,4, %0,1, %1,2, %1,4 ve %1,5'tir.

g. İlave 7 serotipin GMR'leri için, PREVENAR 13 grubunda serotip 19A'nın (serotip 3 hariç en düşük GMC'ye sahip PREVENAR 13 serotipi) IgG sonuçları eşdeğerlik karşılaştırmalarında kullanılmıştır. PREVENAR 13 grubunda 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ve 33F serotiplerine karşı IgG GMC değerleri sırasıyla 0,02 mikrogram/mL, 0,01 mikrogram/mL, 0,02 mikrogram/mL, 0,01 mikrogram/mL, 0,03 mikrogram/mL, 0,01 mikrogram/mL ve 0,02 mikrogram/mL'dir.

Tablo 2. 4 dozluk serinin 4. dozundan bir ay sonra belirtilen pnömokok IgG konsantrasyonları ve pnömokok IgG GMC'leri (mikrogram/mL) olan katılımcıların yüzdesi, Çalışma 1011[a]

	Belirtilen IgG konsantrasyonları olan katılımcıların yüzdeleri[b]			IgG GMC'ler		
	PREVENAR 20 N[c] = 753-755	PREVENAR 13 N[c] = 744-745	Fark (PREVENAR 20– PREVENAR 13)	PREVENAR 20 N[c] = 753-755	PREVENAR 13 N[c] = 744-745	PREVENAR 20 /PREVENAR 13
	%	%	% (%95 GA[d])	GMC[e]	GMC[e]	GMR (%95 GA[e])
Serotipler						
1	95,5	98,1	-2,6 (-4,5; -0,9)	1,47	2,12	0,69 (0,63; 0,76)
3	60,8	77,2	-16,4 (-21; -11,8)	0,56	0,85	0,66 (0,61; 0,73)
4	98,8	98,9	-0,1 (-1,3; 1,1)	3,77	4,84	0,78 (0,7; 0,86)
5	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	1,87	2,51	0,74 (0,67; 0,82)
6A	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	9,01	11,69	0,77 (0,7; 0,85)
6B	99,1	99,5	-0,4 (-1,4; 0,6)	4,01	5,74	0,7 (0,62; 0,79)
7F	99,5	99,9	-0,4 (-1,2; 0,3)	3,91	5,18	0,76 (0,7; 0,82)
9V	98,3	98,9	-0,6 (-2; 0,6)	3,44	4,30	0,8 (0,73; 0,88)
14	99,2	99,6	-0,4 (-1,4; 0,5)	5,68	6,34	0,9 (0,81; 1)
18C	97,6	97,9	-0,2 (-1,8; 1,3)	3,46	4,69	0,74 (0,67; 0,82)
19A	99,9	99,7	0,1 (-0,5; 0,9)	3,53	4,13	0,85 (0,77; 0,94)
19F	98,8	98,7	0,2 (-1,1; 1,4)	5,01	5,79	0,86 (0,78; 0,96)
23F	96,6	97,9	-1,3 (-3,1; 0,4)	3,95	6,18	0,64 (0,57; 0,72)
İlave Serotipler						
8	99,2	97,9[f]	1,4 (0,1; 2,8)	3,97	2,12[g]	1,87 (1,71; 2,06)
10A	98,7	97,9[f]	0,8 (-0,5; 2,3)	6,22	2,12[g]	2,94 (2,64; 3,26)
11A	98,7	97,9[f]	0,8 (-0,5; 2,3)	3,53	2,12[g]	1,67 (1,51; 1,84)
12F	86,4	97,9[f]	-11,5 (-14,3; -8,9)	1,85	2,12[g]	0,88 (0,79; 0,97)
15B	99,6	97,9[f]	1,8 (0,7; 3,1)	12,59	2,12[g]	5,95 (5,39; 6,55)
22F	99,6	97,9[f]	1,8 (0,7; 3,1)	10,6	2,12[g]	5,01 (4,54; 5,52)
33F	99,6	97,9[f]	1,8	9,31	2,12[g]	4,4

			(0,7; 3,1)			(3,99; 4,85)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; dLIA=Luminex tabanlı doğrudan immünolojik test; ELISA=enzime bağlı immünosorbent testi; GMC=geometrik ortalama konsantrasyon; GMR=geometrik ortalama oran; IgG=immünoglobulin G; LLOQ=alt tayin limiti.

Not: GMR (PREVENAR 20-PREVENAR 13) için 2 taraflı %95 GA'nın alt limiti o serotip için >0,5 ise bir serotip için eşdeğerlik olduğu kabul edilmiştir.

Not: LLOQ'nun altındaki tayin sonuçları analizde 0,5×LLOQ olarak ayarlanmıştır.

a. Çalışma 1011 Amerika Birleşik Devletleri ve Porto Riko bölgesinde yürütülmüştür (NCT04382326).
b. PREVENAR 13 serotipleri için belirtilen seviyeler, yalnızca birincil bebek dozlarından sonra elde edilen sonuçların kullanıldığı serotip 19A hariç, birincil bebek dozlarından sonra, oyun çağı çocuk dozundan önce ve oyun çağı çocuk dozundan sonra (3 bebek dozu ve ardından bir oyun çağı çocuk dozu programı) elde edilen sonuçların kullanıldığı yayınlanmış bir köprüleme çalışmasından (Tan CY ve ark. 2018) alınmıştır. İlave 7 serotip için belirtilen seviyeler, 3 bebek dozu ve ardından bir oyun çağı çocuk dozu programını kullanan Faz 2 B7471003 Çalışmasından elde edilen verilerin uyum değerlendirmesinden (klinik dLIA'dan yeniden test ELISA'ya) elde edilmiştir.
c. N=Geçerli IgG konsantrasyonları olan katılımcı sayısı.
d. Miettinen ve Nurminen yöntemine dayalı iki taraflı GA.
e. GMC'ler, GMR'ler ve ilgili 2 taraflı GA'lar, konsantrasyonların logaritmasının ortalamalarının ve ortalama farklarının (PREVENAR 20–REVENAR 13) ve ilgili GA'ların (Student t dağılımına dayalı olarak) üstelleştirilmesiyle hesaplanmıştır.
f. İlave 7 serotipin yüzde farkları için, PREVENAR 13 grubunda serotip 18C veya 23F'den (serotip 3 hariç en düşük yüzdeye sahip Prevenar 13 serotipi) elde edilen IgG sonuçları eşdeğerlik karşılaştırmalarında kullanılmıştır. PREVENAR 13 grubunda 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ve 33F serotiplerine karşı belirtilen IgG konsantrasyonları olan katılımcıların yüzdesi sırasıyla %4,2, %2,2, %3,8, %0,1, %3,1, %1,7 ve %2,3'tür.
g. İlave 7 serotipin GMR'leri için, PREVENAR 13 grubunda serotip 1'in (serotip 3 hariç en düşük GMC'ye sahip PREVENAR 13 serotipi) IgG sonuçları eş değerlilik karşılaştırmalarında kullanılmıştır. PREVENAR 13 grubunda 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F ve 33F serotiplerine karşı IgG GMC değerleri sırasıyla 0,03 mikrogram/mL, 0,01 mikrogram/mL, 0,02 mikrogram/mL, 0,01 mikrogram/mL, 0,02 mikrogram/mL, 0,00 mikrogram/mL ve 0,01 mikrogram/mL'dir.

PREVENAR 20 grubunda eşleşen 13 serotip için OPA GMT'leri genellikle üçüncü bebek dozundan 1 ay sonra PREVENAR 13 grubundaki OPA GMT'leriyle benzerdir ve oyun çağı çocuk dozundan sonra çoğu serotip için PREVENAR 13 grubundan biraz daha düşüktür. Küçük örneklem boyutları nedeniyle OPA verilerinde değişkenlik söz konusudur ve biraz daha düşük OPA GMT'lerinin klinik anlamının ne şekilde yorumlanacağı bilinmemektedir. İlave 7 serotip için gözlenen OPA GMT değerleri PREVENAR 20 grubunda PREVENAR 13 grubuna göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. PREVENAR 20 immün yanıtları ayrıca oyun çağı çocuk dozundan sonra IgG konsantrasyonlarında ve OPA GMT'lerinde artış göstererek 3 bebek dozu ile bir bellek yanıtının oluşturulduğunu göstermektedir.

Üç dozluk aşılama serisinin 2 ve 3 dozunu takiben pnömokok IgG immün yanıtları

Çalışma 1012'de, onam tarihinde 2 aylık (≥ 42 ila ≤ 112 gün) olan ve > 36 gebelik haftasında doğan 1.204 bebek randomize edilmiş (1:1) ve PREVENAR 20 veya PREVENAR 13 ile aşılanmıştır. İlk doz kayıt sırasında, ikinci doz yaklaşık 2 ay sonra ve üçüncü doz yaklaşık 11 ila 12 aylıkken uygulanmıştır.

2 bebek dozundan bir ay sonra, 13 eşleşen serotipten 9'u için gözlenen IgG GMC'ler PREVENAR 13 grubundakilere eş değer bulunmuştur ve 13 eşleşen serotipten 4'ü (6A, 6B, 9V ve 23F) eşdeğerlik için 2 kat istatistiksel kriterini karşılamamıştır. Eşleşen 13 serotipten 4'ü için PREVENAR 20'nin 2. dozundan 1 ay sonra belirtilen serotipe özgü IgG konsantrasyonları olan katılımcıların yüzdeleri, %10'luk bir fark eşdeğerlik kriterine göre PREVENAR 13 grubununkilerine eş değerdir ve eşleşen 13 serotipten 9'u (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C ve 23F) eşdeğerlik kriterini karşılamamıştır.

PREVENAR 20'den sonra ilave 7 serotipe verilen immün yanıtlar, PREVENAR 13'teki 13 serotip (serotip 6B) arasında en düşük IgG GMC'ye eş değer olmuştur. İlave 7 serotip için, PREVENAR 20'nin 2. dozundan 1 ay sonra 7 ilave serotipin 5'i için belirtilen serotipe özgü IgG konsantrasyonları olan katılımcıların yüzdeleri, PREVENAR 13 grubundaki 13 serotip (serotip 6B) arasında en düşük yüzdeye sahip serotipe eşdeğer olmuştur ve serotip 10A ve 12F istatistiksel olarak eşdeğerlik kriterini karşılamamıştır. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir. Ek olarak, 7 ilave serotipe ilişkin IgG GMC'ler, 2 bebek dozundan sonra PREVENAR 13 grubundaki karşılık gelen serotiplerin IgG GMC'lerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Üçüncü (oyun çağı çocuk) dozdan bir ay sonra, PREVENAR 20'nin gözlenen IgG GMC'leri, serotip 6B hariç 13 eşleşen serotipin 12'si için PREVENAR 13 grubuna eşdeğer olmuştur ve 7 ek serotipin tümü PREVENAR 13 grubundaki en düşük IgG GMC'ye eş değer bulunmuştur. Ek olarak, 7 ilave serotipe ilişkin IgG GMC'ler, oyun çağı çocuk dozundan sonra PREVENAR 13 grubundaki karşılık gelen serotiplerin IgG GMC'lerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

PREVENAR 20 grubunda ikinci bebek dozundan 1 ay sonra ve oyun çağı çocuk dozundan 1 ay sonra eşleşen 13 serotipe ilişkin OPA GMT'ler ile ölçülen fonksiyonel yanıtlar, çoğu serotip için PREVENAR 13 grubunda gözlenen OPA GMT'lerine genel olarak benzer olmuştur ve gözlenen OPA GMT'ler PREVENAR 20 grubunda her iki zaman noktasında da PREVENAR 13 grubuna göre 7 ek serotip için önemli ölçüde daha yüksek olmuştur. PREVENAR 20'nin sonra 2. doz ve 3. dozdan sonraki IgG ve OPA antikor yanıtlarındaki artışlar, immünolojik belleğin göstergesi olarak, eşdeğerliği karşılamayanlar da dahil 20 serotipin tümü için gözlenmiştir.

12 ay ile 18 yaş arası çocuklar (Çalışmalar 1027 ve 1014)
Daha önce PREVENAR 13 ile aşılanmış 12 ay ile 24 ay arası çocuklar (Çalışma 1027)

Çok merkezli, randomize ve kısmen çift kör bir çalışmada (Çalışma 1027), 12 ay ile 24 ay arasında, bebeklik döneminde 2 doz PREVENAR 13 almış 356 katılımcı kaydedilmiş ve randomize olarak ya 1 veya 2 oyun çağı çocuk dozu PREVENAR 20, ya da kontrol grubu olarak tek doz PREVEANAR 13 alacak şekilde gruplara ayrılmıştır. PREVENAR 20 alan grupta ikinci doz, birinci dozdan yaklaşık 2 ay sonra uygulanmıştır.

PREVENAR 20 ile 1 veya 2 doz sonrası 13 eşleşen serotipe karşı IgG immün yanıtları gözlenmiş ve 1 doz PREVENAR 20 sonrası gözlenen IgG GMC değerleri, 2 doz PREVENAR 20 sonrası değerlerden çoğu serotip için sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur. Son aşılamadan 1 ay sonra 13 eşleşen serotip için gözlenen IgG GMC'ler, PREVENAR 20 ile 1 veya 2 doz sonrası, PREVENAR 13 ile tek doz sonrası değerlere göre daha düşük bulunmuştur. PREVENAR 20 ile 1 veya 2 doz sonrası 7 ilave serotipin tamamına karşı IgG immün yanıtları gözlenmiş ve 2 doz PREVENAR 20 sonrası sayısal olarak daha yüksek IgG yanıtları elde edilmiştir. PREVENAR 13 ile tek oyun çağı çocuk dozundan 1 ay sonra, ilave 7 serotip için gözlenen IgG GMC değerleri düşük bulunmuştur.

20 serotipin tamamı için OPA yanıtları da IgG GMC'leri için yukarıda tarif edilen eğilimlere benzer şekilde elde edilmiştir.

15 ay ila <18 yaş arasındaki çocuklar ve adolesanlar (Çalışma 1014)

Çok merkezli, tek kollu bir çalışmada (Çalışma 1014), katılımcılar aşağıda açıklandığı gibi tek doz PREVENAR 20 yapılmak üzere yaş gruplarına göre (her grupta yaklaşık 200 katılımcı) çalışmaya kaydedilmiştir.

Daha önce PREVENAR 13 ile aşılanmış yaşları 15 ay ila > 24 ay arasında olan çocuklar

15 ay ila >24 ay arası yaş grubundaki katılımcılar daha önce 3 veya 4 doz PREVENAR 13 ile aşılanmıştır. IgG konsantrasyonlarında PREVENAR 20 öncesinden 1 ay sonrasına kadar 20 aşı serotipinin tümü için artışlar gözlenmiştir. İlave 7 serotipe karşı gözlenen IgG geometrik ortalama kat artışları (GMFR'ler) 27,9 ila 1847,7 arasında değişmiştir.

Daha önce PREVENAR 13 ile aşılanmış yaşları 24 ay ila > 5 yaş arası olan çocuklar

24 ay ila 5 yaş arası yaş grubundaki katılımcılar daha önce 3 veya 4 doz PREVENAR 13 ile aşılanmıştır. IgG konsantrasyonlarında PREVENAR 20 aşılama öncesinden, aşılamadan 1 ay sonrasına kadar 20 aşı serotipinin tümü için artışlar gözlenmiştir. İlave 7 serotipe karşı gözlenen IgG GMFR'leri 36,6 ile 796,2 arasında değişmiştir. İlave 7 serotip için OPA titrelerinde %71,2 ila %94,6 arasında ≥ 4 kat artış görülmüştür.

Daha önce aşılanmamış veya PREVENAR 13 ile aşılanmış yaşları 5 yaş ila>18 yaş arasında olan çocuklar ve adolesanlar

PREVENAR 13 ile aşılanma geçmişine bakılmaksızın yaşları 5 yaş ile <10 yaş ve 10 yaş ile <18 yaş arasında olan katılımcılara bakılmıştır. PREVENAR 20, yaşları 5 ila >18 yaş arasında olan katılımcılarda tek bir dozdan sonra 20 aşı serotipine karşı güçlü IgG ve OPA immün yanıtı oluşturmuştur. 7 ilave serotip için OPA GMFR'ler 11,5 ila 499 arasında değişmiş ve 20 aşı serotipinin tamamı için OPA GMT'lerinde artış gözlenmiştir.

Prematüre bebekler

PREVENAR 20 ile prematüre bebeklerde immünojenisite verisi bulunmamaktadır. PREVENAR ve PREVENAR 13 ile elde edilen deneyimlere dayanarak, erken doğan bebeklerde, zamanında doğan bebeklere göre daha düşük olsa da, immün yanıtlar oluşmaktadır. PREVENAR 20'nin güvenliliği ve tolere edilebilirliği, toplam çalışma popülasyonuna 111 geç erken doğan bebeğin (34 ila 37 haftadan küçük gebelik haftasında doğan bebekler) dahil edildiği Faz 3 çalışmasında (Çalışma 1013) değerlendirilmiştir. Katılımcılar PREVENAR 20 (N=77) veya PREVENAR 13'ten (N=34) oluşan 4 dozluk bir seri yapılmak üzere randomize edilmiştir.

Erişkinlerde PREVENAR 20 klinik çalışmaları

Daha önce pnömokokal aşı uygulanmamış ya da daha önce PREVENAR 13, PPA23 veya her iki aşı da birlikte uygulanmış olan farklı yetişkin yaş gruplarından katılımcılarda, PREVENAR 20'nin immünojenisitesini değerlendiren B7471006, B7471007 ve B7471008 olmak üzere üç Faz 3 klinik çalışma (çalışma 1006, çalışma 1007 ve çalışma 1008) Amerika Birleşik Devletleri'nde ve İsveç'te yürütülmüştür.

Her bir çalışma, sağlıklı olan veya ciddi pnömokokal pnömoni ve invazif pnömokokal hastalık riskini artırdığı bilinen; kronik kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalıkları, diyabet, kronik karaciğer hastalığı ve tıbbi risk koşulları ve davranışları (örn. sigara kullanımı) dahil stabil altta yatan durumları bulunan immunkompetan katılımcıları içermiştir. Pivotal çalışmada (Çalışma 1007), bu risk faktörleri 60 yaş ve üzerindeki, 50 ila 59 yaş arasındaki ve 18 ila 49 yaş arasındaki katılımcıların sırasıyla %34, %32 ve %26'sında tanımlanmıştır. Stabil tıbbi durum, önceki 6 hafta içinde tedavide anlamlı değişiklik gerektirmeyen (yani hastalığın kötüleşmesi nedeniyle yeni tedavi kategorisine geçiş) veya çalışma aşısı uygulanmadan önceki 12 hafta içinde hastalığın kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatış gerektirmeyen tıbbi durum olarak tanımlanmıştır.

Her bir çalışmada PREVENAR 20 ve kontrol pnömokokal aşıları tarafından sağlanan bağışıklık yanıtları bir opsonofagositik aktivite (OPA) miktar tayini ile ölçülmüştür. OPA ölçümleri, *Streptococcus pneumoniae* bakterilerine karşı fonksiyonel antikorları ölçmektedir.

PREVENAR 20 ile PREVENAR 13 ve PPA23 aşılarının bağışıklık yanıtlarının karşılaştırması

PREVENAR 20'nin, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve İsveç'te gerçekleştirilen, randomize, aktif kontrollü, çift kör, klinik eşdeğerlik çalışmasında (Pivotal Çalışma 1007), daha önce pnömokokal aşı uygulanmamış olan 18 yaş ve üzerindeki katılımcılar, kayıt sırasındaki yaşlarına (18 ila 49, 50 ila 59 ve ≥60 yaş) göre 3 kohorttan 1'ine kaydedilmiştir ve PREVENAR 20 veya kontrol uygulanmak üzere randomize edilmişlerdir. 60 yaş ve üzerindeki katılımcılar, PREVENAR 20 (n=1507) ve ardından 1 ay sonra salin plasebo veya PREVENAR 13 (n=1490) ve 1 ay sonra da PPA23 uygulanmak üzere 1:1 oranında randomize edilmişlerdir. 18 ila 49 ve 50 ila 59 yaş arasındaki katılımcılar rastgele atanmışlardır (3:1 oranında); bu katılımcılara bir doz PREVENAR 20 (18 ila 49 yaş arası: n=335; 50 ila 59 yaş arası: n=334) veya PREVENAR 13 (18 ila 49 yaş arası: n=112; 50 ila 59 yaş arası: n=111) uygulanmıştır.

İlk aşı uygulamasından önce ve her bir aşı uygulamasından 1 ay sonra serotipe özgü OPA geometrik ortalama titreleri (GMT'ler) ölçülmüştür. Bir serotipe ilişkin PREVENAR 20'nin oluşturduğu bağışıklık yanıtları, aşı uygulamasından 1 ay sonra ölçülen OPA GMT'ler ile değerlendirilmiş ve GMT oranları için (PREVENAR 20/PREVENAR 13; PREVENAR 20/PPA23) 2-yönlü %95 güven aralığı (GA) alt sınırı 0,5'ten büyükse kontrol aşısına eşdeğerlik beyan edilmiştir.

60 yaş ve üzerindeki katılımcılarda, PREVENAR 20 tarafından 13 ortak serotipin tamamına karşı sağlanan bağışıklık yanıtları, aşı uygulamasından 1 ay sonra aynı serotipler için PREVENAR 13 tarafından sağlanan bağışıklık yanıtları için eşdeğerlik kriterlerini sağlamıştır. Genel olarak, ortak serotipler açısından PREVENAR 13 ile karşılaştırıldığında PREVENAR 20 ile sayısal olarak daha düşük geometrik ortalama titreler gözlemlenmiştir (Tablo 3), ancak bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir.

Aşılamadan 1 ay sonra elde edilen bağışıklık yanıtları değerlendirildiğinde, ek 7 serotipin 6'sında PREVENAR 20'nin oluşturduğu yanıtlar PPA23'ün oluşturduğu yanıtlara göre eşdeğerlik kriterlerini sağlamıştır. Serotip 8'e karşı yanıt, daha önce belirlenmiş eşdeğerlik kriterini (GMT oranı için 2 taraflı %95 GA alt sınırı, >0,50 yerine 0,49'dur) karşılamamıştır (Tablo 3). Bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir. PREVENAR 20 grubundaki diğer serotip 8 sonlanım noktaları için destekleyici analizler olumlu sonuçlar göstermiştir. Bunlar arasında, aşı uygulamasının öncesinden aşı uygulamasından 1 ay sonrasına kadar 22,1'lik bir geometrik ortalama kat artışı (GMFR), aşı uygulamasının öncesinden aşı uygulamasından 1 ay sonrasına kadar OPA titrelerinde katılımcıların %77,8'i tarafından elde edilen ≥4'lük kat artışı ve aşı uygulamasından 1 ay sonra katılımcıların %92,9'u tarafından elde edilen ≥LLOQ OPA titreleri yer almaktadır.

Tablo 3. 13 Ortak serotip açısından PREVENAR 13 ve 7 ek serotip açısından PPA23 ile karşılaştırıldığında PREVENAR 20 verilen 60 yaş ve üzerindeki katılımcılarda aşı uygulamasından 1 ay sonraki OPA GMT'leri (Çalışma 1007)[a,b,c,d]

	PREVENAR 20 (N=1157–1430)	PREVENAR 13 (N=1390–1419)	PPA23 (N=1201–1319)	Aşı karşılaştırması	
	GMT[e]	GMT[e]	GMT[e]	GMT oranı[e]	%95 GA[e]
Serotip					
1	123	154		0,8	0,71; 0,9
3	41	48		0,85	0,78; 0,93
4	509	627		0,81	0,71; 0,93
5	92	110		0,83	0,74; 0,94
6A	889	1165		0,76	0,66; 0,88
6B	1115	1341		0,83	0,73; 0,95
7F	969	1129		0,86	0,77; 0,96
9V	1456	1568		0,93	0,82; 1,05
14	747	747		1	0,89; 1,13
18C	1253	1482		0,85	0,74; 0,97
19A	518	645		0,8	0,71; 0,9
19F	266	333		0,8	0,7; 0,91
23F	277	335		0,83	0,7; 0,97
Ek serotipler					
8	466		848	0,55	0,49; 0,62
10A	2008		1080	1,86	1,63; 2,12
11A	4427		2535	1,75	1,52; 2,01
12F	2539		1717	1,48	1,27; 1,72
15B	2398		769	3,12	2,62; 3,71
22F	3666		1846	1,99	1,7; 2,32
33F	5126		3721	1,38	1,21; 1,57

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; GMT=geometrik ortalama titre; LLOQ=miktar tayininin alt limiti; N=katılımcı sayısı; OPA=opsonofagositik aktivite; PPA23=pnömokokal polisakkarid aşısı (23 valanlı).

a. Çalışma 1007, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve İsveç'te yapılmıştır.

b. GMT oranı (PREVENAR 20/karşılaştırma ürünü oranı) için 2 taraflı %95 GA alt sınırı, 0,5'ten (eşdeğerlik durumu için 2 kat kriteri) büyükse bir serotipe ilişkin eşdeğerlik durumu karşılanmıştır.

c. LLOQ altındaki miktar tayini sonuçları, analizde 0,5 × LLOQ olarak ayarlanmıştır.

d. Değerlendirilebilir immünojenisite popülasyonu.

e. GMT'ler ve GMT oranları ile ilişkili 2 taraflı GA'lar, aşı grubu, cinsiyet, sigara kullanımı durumu, aşı uygulaması sırasındaki yaş (yıl cinsinden) ve başlangıç düzeyi log dönüştürülmüş OPA titreleri ile bir regresyon modeli kullanılarak log dönüştürülmüş OPA titrelerinin analizine dayandırılmıştır.

18 ila 59 yaş arasındaki katılımcılarda immünojenisite

Çalışma 1007'de 50 ila 59 yaş arasındaki katılımcılar ve 18 ila 49 yaş arasındaki katılımcılar, PREVENAR 20 veya PREVENAR 13 şeklinde 1 aşı uygulanmak üzere (3:1 oranında) randomize edilmiştir. Aşı uygulamasından önce ve aşı uygulamasından 1 ay sonra serotipe özgü OPA GMT'ler ölçülmüştür. Her iki aşıyla da genç katılımcılarda, yaşlı katılımcılara kıyasla daha yüksek bağışıklık yanıtları gözlemlenmiştir. PREVENAR 20'nin, 18 ila 49 ve 50 ila 59 yaş arasındaki erişkinlerde endikasyonunu desteklemek üzere, PREVENAR 20'nin her serotip için 60 ila 64 yaş arasındaki katılımcılar ile karşılaştırıldığında daha genç yaş grubundaki eşdeğerlik analizi gerçekleştirilmiştir. 20 serotipin her birine ilişkin GMT oranı (18 ila 49/60 ila 64 ve 50 ila 59/60 ila 64 yaş arasındaki katılımcılardaki PREVENAR 20) için 2 taraflı %95 GA alt sınırı >0,5 ise eşdeğer olduğu beyan edilmiştir. PREVENAR 20; aşı uygulamasından 1 ay sonra değerlendirilen bağışıklık yanıtlarına göre, genç yaş gruplarının

ikisinde de 20 aşı serotipinin tamamına karşı 60 ila 64 yaş arasındaki katılımcılardaki yanıtlara göre eşdeğerlik kriterlerini sağlamıştır (Tablo 4).
Çalışmadaki immünojenisite değerlendirmeleri için aktif bir kontrol olarak planlanmamış olsa da bir post hoc tanımlayıcı analiz, 18 ila 59 yaş arasındaki katılımcılarda PREVENAR 13 ile karşılaştırıldığında PREVENAR 20 ile, aşılamadan 1 ay sonra, ortak serotipler açısından genel anlamda sayısal olarak daha düşük OPA geometrik ortalama titre sonuçları göstermiştir, ancak bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir.

Yukarıda belirtildiği gibi, risk faktörleri bulunan kişiler bu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışılan tüm yaş gruplarında, risk faktörleri bulunan katılımcılarda risk faktörleri bulunmayan katılımcılara kıyasla genel anlamda sayısal olarak daha düşük bağışıklık yanıtı gözlemlenmiştir. Bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir.

Tablo 4. 18 ila 49 veya 50 ila 59 yaş arasındaki katılımcılar ile 60 ila 64 yaş arasındaki katılımcılarda PREVENAR 20'den 1 ay sonraki OPA GMT'lerin karşılaştırmaları (Çalışma 1007)[a,b,c,d]

	18–49 yaş (N=251–317)	**60–64 yaş (N=765–941)**	**18–49 yaş ile 60–64 yaş karşılaştırma**	**50–59 yaş (N=266–320)**	**60–64 yaş (N=765–941)**	**50–59 yaş ile 60–64 yaş karşılaştırma**
	GMT[e]	**GMT[e]**	**GMT oranı[e] (%95 GA)[e]**	**GMT[e]**	**GMT[e]**	**GMT oranı[e] (%95 GA)[e]**
Serotip						
1	163	132	1,23 (1,01; 1,5)	136	132	1,03 (0,84; 1,26)
3	42	42	1 (0,87; 1,16)	43	41	1,06 (0,92; 1,22)
4	1967	594	3,31 (2,65; 4,13)	633	578	1,1 (0,87; 1,38)
5	108	97	1,11 (0,91; 1,36)	85	97	0,88 (0,72; 1,07)
6A	3931	1023	3,84 (3,06; 4,83)	1204	997	1,21 (0,95; 1,53)
6B	4260	1250	3,41 (2,73; 4,26)	1503	1199	1,25 (1; 1,56)
7F	1873	1187	1,58 (1,3; 1,91)	1047	1173	0,89 (0,74; 1,07)
9V	6041	1727	3,5 (2,83; 4,33)	1726	1688	1,02 (0,83; 1,26)
14	1848	773	2,39 (1,93; 2,96)	926	742	1,25 (1,01; 1,54)
18C	4460	1395	3,2 (2,53; 4,04)	1805	1355	1,33 (1,06; 1,68)
19A	1415	611	2,31 (1,91; 2,81)	618	600	1,03 (0,85; 1,25)
19F	655	301	2,17 (1,76; 2,68)	287	290	0,99 (0,8; 1,22)

23F	1559	325	4,8 (3,65; 6,32)	549	328	1,68 (1,27; 2,22)
Ek serotipler						
8	867	508	1,71 (1,38; 2,12)	487	502	0,97 (0,78; 1,2)
10A	4157	2570	1,62 (1,31; 2)	2520	2437	1,03 (0,84; 1,28)
11A	7169	5420	1,32 (1,04; 1,68)	6417	5249	1,22 (0,96; 1,56)
12F	5875	3075	1,91 (1,51; 2,41)	3445	3105	1,11 (0,88; 1,39)
15B	4601	3019	1,52 (1,13; 2,05)	3356	2874	1,17 (0,88; 1,56)
22F	7568	4482	1,69 (1,3; 2,2)	3808	4228	0,9 (0,69; 1,17)
33F	7977	5693	1,40 (1,1; 1,79)	5571	5445	1,02 (0,81; 1,3)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; GMT=geometrik ortalama titre; LLOQ=miktar tayininin alt limiti; N=katılımcı sayısı; OPA=opsonofagositik aktivite.

a. Çalışma 1007, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve İsveç'te yapılmıştır.

b. GMT oranı (genç yaş grubu/60 ila 64 yaş grubu oranı) için 2 taraflı %95 GA alt sınırı, 0,5'ten (eşdeğerlik durumu için 2 kat kriteri) büyükse bir serotipe ilişkin eşdeğerlik durumu karşılanmıştır.

c. LLOQ altındaki miktar tayini sonuçları, analizde 0,5 × LLOQ olarak ayarlanmıştır.

d. Değerlendirilebilir immünojenisite popülasyonu.

e. GMT'ler, GMT oranları ve ilişkili 2 taraflı GA'lar, yaş grubu, cinsiyet, sigara kullanımı durumu ve başlangıç düzeyi log-dönüştürülmüş OPA titreleri ile bir regresyon modeli kullanılarak log dönüştürülmüş OPA titrelerinin analizine dayandırılmıştır. 18 ila 49 ile 60 ila 64 yaş arasındaki katılımcıların ve 50 ila 59 ile 60 ila 64 yaş arasındaki katılımcıların karşılaştırmaları ayrı regresyon modellerine dayandırılmıştır.

Daha önce pnömokokal aşı uygulanmış olan erişkinlerde PREVENAR 20'nin immünojenisitesi

Faz 3 randomize, açık etiketli bir klinik çalışmada (Çalışma 1006), daha önce PPA23, PREVENAR 13 veya PREVENAR 13 ve ardından PPA23 uygulanmış olan 65 yaş ve üzerindeki katılımcılarda PREVENAR 20'ye karşı olan bağışıklık yanıtları tanımlamıştır. Daha önce PREVENAR 13 (yalnızca PREVENAR 13 veya ardından PPA23) aşısı uygulanmış olan katılımcılar Amerika Birleşik Devletleri'ndeki merkezlerde çalışmaya dahil edilirken; daha önce yalnızca PPA23 aşısı uygulanmış olan katılımcılar ise İsveç'teki merkezlerde (söz konusu kategoride %35,5) çalışmaya dahil edilmişlerdir.

PREVENAR 20, daha önce pnömokokal aşı uygulanmış olan 65 yaş ve üzerindeki katılımcılarda 20 aşı serotipinin tamamına karşı bağışıklık yanıtları sağlamıştır (Tablo 5). Bağışıklık yanıtları, her iki grupta da daha önce PPA23 aşısı uygulanmış olan katılımcılarda daha düşük olmuştur.

Tablo 5. Daha önce pnömokokal aşısı uygulanmış olan 65 yaş ve üzerindeki katılımcılarda PREVENAR 20'den önce ve PREVENAR 20'den 1 ay sonra pnömokokal OPA GMT'leri (Çalışma 1006)[a,b,c,d]

	Daha önce yalnızca PPA23		Daha önce yalnızca PREVENAR 13		Daha önce PREVENAR 13 ve PPA23	
	Aşı uygulaması öncesi (N=208–247)	Aşı uygulaması sonrası (N=216–246)	Aşı uygulaması öncesi (N=210–243)	Aşı uygulaması sonrası (N=201–243)	Aşı uygulaması öncesi (N=106–121)	Aşı uygulaması sonrası (N=102–121)
	GMT (%95 GA)[e]	GMT (%95 GA)[e]	GMT (%95 GA)[e]	GMT (%95 GA)[e]	GMT (%95 GA)[e]	GMT (%95 GA)[e]
Serotip						
1	24 (20; 28)	51 (42; 62)	34 (28; 41)	115 (96; 138)	42 (32; 56)	82 (61; 110)
3	13 (11; 15)	31 (27; 36)	15 (13; 18)	54 (47; 63)	20 (17; 25)	39 (32; 48)
4	29 (23; 35)	150 (118; 190)	67 (53; 84)	335 (274; 410)	73 (53; 101)	194 (143; 262)
5	27 (24; 31)	63 (53; 75)	38 (32; 44)	87 (73; 104)	47 (37; 59)	83 (65; 108)
6A	57 (46; 70)	749 (577; 972)	125 (99; 158)	1081 (880; 1327)	161 (116; 224)	1085 (797; 1478)
6B	107 (86; 133)	727 (574; 922)	174 (138; 219)	1159 (951; 1414)	259 (191; 352)	1033 (755; 1415)
7F	156 (132; 184)	378 (316; 452)	210 (175; 251)	555 (467; 661)	206 (164; 258)	346 (277; 432)
9V	203 (171; 241)	550 (454; 667)	339 (282; 408)	1085 (893; 1318)	352 (270; 459)	723 (558; 938)
14	212 (166; 270)	391 (315; 486)	282 (224; 356)	665 (554; 798)	336 (238; 473)	581 (434; 777)
18C	173 (137; 218)	552 (445; 684)	219 (177; 272)	846 (693; 1033)	278 (209; 369)	621 (470; 821)
19A	82 (66; 100)	239 (197; 288)	124 (100; 153)	365 (303; 440)	182 (141; 235)	341 (264; 439)
19F	61 (52; 71)	159 (131; 192)	89 (74; 107)	242 (199; 294)	120 (94; 154)	218 (168; 282)
23F	23 (18; 28)	152 (115; 199)	48 (37; 62)	450 (358; 566)	66 (46; 94)	293 (204; 420)
Ek serotipler						
8	55 (45; 67)	212 (172; 261)	28 (24; 33)	603 (483; 753)	139 (99; 195)	294 (220; 392)
10A	212 (166; 269)	1012 (807; 1270)	141 (113; 177)	2005 (1586; 2536)	400 (281; 568)	1580 (1176; 2124)
11A	510 (396; 656)	1473 (1192; 1820)	269 (211; 343)	1908 (1541; 2362)	550 (386; 785)	1567 (1141; 2151)
12F	147 (112; 193)	1054 (822; 1353)	53 (43; 65)	1763 (1372; 2267)	368 (236; 573)	1401 (1002; 1960)
15B	140 (104; 189)	647 (491; 853)	74 (56; 98)	1480 (1093; 2003)	190 (124; 291)	1067 (721; 1578)
22F	167 (122; 230)	1773 (1355; 2320)	60 (45; 82)	4157 (3244; 5326)	286 (180; 456)	2718 (1978; 3733)

33F 33F	1129 (936; 1362)	2026 (1684; 2437)	606 (507; 723)	3175 (2579; 3908)	1353 (1037; 1765)	2183 (1639; 2908)

Kısaltmalar: GA=güven aralığı; GMT=geometrik ortalama titre; LLOQ=miktar tayininin alt limiti; N=katılımcı sayısı; OPA=opsonofagositik aktivite; PPA23=pnömokokal polisakkarid aşısı (23 valanlı).

a. Çalışma 1006, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve İsveç'te yapılmıştır.
b. LLOQ altındaki miktar tayini sonuçları, analizde 0,5 × LLOQ olarak ayarlanmıştır.
c. Değerlendirilebilir immünojenisite popülasyonu.
d. Açık etiketli PREVENAR 20 uygulaması.
e. Student t dağılımına göre 2 taraflı GA'lar.

Özel popülasyonlar ile ilgili ek bilgi:

Özel popülasyonlarda bağışıklık yanıtları

Aşağıda tanımlanan koşulları bulunan kişilerde pnömokokal hastalık riski daha yüksektir.

PREVENAR 20 ile OHAH, HIV ve HKHT'li bireylerde çalışmalar yapılmamıştır.

PREVENAR 13 (PREVENAR 20 içinde de bulunan 13 polisakkarid konjugatından oluşan pnömokokal konjuge aşı) ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler, HIV enfeksiyonu veya HKHT bulunan bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklar ve erişkinler ve OHAH'lı çocuklar dahil olmak üzere pnömokok enfeksiyonu riski daha yüksek olan çocuklarda ve erişkinlerde mevcuttur.

Analiz edilen tüm yaş gruplarında sağlıklı olan veya stabil, bağışıklığı baskılamayan bir kronik tıbbi durumları bulunan katılımcılar, daha önceden tanımlanan eşdeğerlik kriterlerini karşılamalarına rağmen PREVENAR 13'e kıyasla PREVENAR 20 ile daha düşük bir bağışıklık yanıt elde etmişlerdir. Bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir.

Orak hücreli anemi hastalığı (OHAH)

PREVENAR 13'ün 6 ay arayla 2 dozunun uygulandığı açık etiketli tek kollu bir çalışma, OHAH tanılı ve çalışmaya dahil edilmeyen en az 6 ay önce bir veya daha fazla doz 23 valanlı pnömokokal polisakkarit aşısı ile aşılanmış 6 ila <18 yaş arası 158 çocuk ve adölesan üzerinde yapılmıştır. İlk aşıdan sonra, PREVENAR 13, aşıdan önceki seviyelere kıyasla istatistiksel olarak önemli ölçüde daha yüksek olan hem IgG GMC'ler hem de OPA GMT'ler tarafından ölçülen antikor seviyelerini ortaya çıkarmıştır. İkinci dozdan sonra, bağışıklık yanıtları birinci dozdan sonrakine benzerdir. İkinci dozdan bir yıl sonra, hem IgG GMC'ler hem de OPA GMT'ler tarafından ölçülen antikor seviyeleri, PREVENAR 13'ün ilk dozundan önceki seviyelerden daha yüksektir, ancak serotipler 3 ve 5 için IgG GMC'ler sayısal olarak benzerdir.

HIV enfeksiyonu

Daha önce bir pnömokokal aşı uygulanmamış olan çocuklar ve erişkinler

Çalışma 6115A1-3002'de (B1851021) daha önce bir pnömokokal aşı uygulanmamış olan ve HIV enfeksiyonu bulunan 6 ila <18 yaş 151 katılımcı ve 18 yaş ve üzerindeki 152 katılımcı (CD4 ≥200 hücre/mikrolitre, viral yük <50.000 kopya/mL ve aktif kazanılmış immün yetmezlik sendromu [AIDS] ile ilişkili hastalığı olmayan) 3 doz PREVENAR 13 uygulanmak üzere kaydedilmiştir. Genel öneriler uyarınca, ardından tek doz PPA23 uygulanmıştır. Aşılar 1 aylık aralıklarla uygulanmıştır. 6 ila <18 yaş arası 128 ila 133 değerlendirilebilir katılımcılarda ve ≥18 yaşındaki 131 ila 137 değerlendirilebilir katılımcılarda, her aşı dozundan yaklaşık 1 ay sonra bağışıklık yanıtları değerlendirilmiştir. İlk dozdan sonra PREVENAR 13, aşı uygulaması öncesindeki düzeylere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek olan, immünoglobulin G (IgG) geometrik ortalama konsantrasyonlar (GMC'ler) ve OPA

GMT'ler ile ölçülen antikor düzeyleri sağlamıştır. İkinci ve üçüncü doz PREVENAR 13 sonrasında bağışıklık yanıtları, ilk dozdan sonraki yanıtlara benzer veya bu yanıtlardan daha yüksek olmuştur.

Daha önce PPA23 aşısı uygulanmış olan erişkinler
Çalışma 6115A1-3017'de (B1851028) çalışmaya kayıttan en az 6 ay önce PPA23 aşısı uygulanmış olan ve HIV enfeksiyonu bulunan 18 yaş ve üzerindeki 329 katılımcıda (CD4+ T hücresi sayısı ≥200 hücre/mikrolitre ve viral yük <50.000 kopya/mL) bağışıklık yanıtları değerlendirilmiştir. Katılımcılara kayıt sırasında, ilk PREVENAR 13 dozundan 6 ve 12 ay sonra olmak üzere 3 doz PREVENAR 13 aşısı uygulanmıştır. İlk aşı uygulamasından sonra PREVENAR 13, aşı uygulaması öncesindeki düzeylere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek olan, IgG GMC'leri ve OPA GMT'leri ile ölçülen antikor düzeyleri sağlamıştır. İkinci ve üçüncü doz PREVENAR 13 sonrasında bağışıklık yanıtları, ilk dozdan sonrakilerle karşılaştırılabilir veya bu yanıtlardan daha yüksek olmuştur. Daha önce 2 veya daha fazla dozda PPA23 aşısı uygulanmış olan katılımcılar, daha önce tek doz aşı uygulanmış olan katılımcılara kıyasla benzer bir bağışıklık yanıtı göstermişlerdir.

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT)

Çalışma 6115A1-3003'te (B1851022) allojeneik HKHT olmuş 2 ila 18 yaş arasında 61 katılımcı ve 18 yaş ve üzerindeki 190 katılımcı, dozlar arasında en az 1 aylık bir süre olacak şekilde 3 doz PREVENAR 13 uygulanmak üzere kaydedilmiştir. İlk doz, HKHT'den 3 ila 6 ay sonra uygulanmıştır. Üçüncü dozdan 6 ay sonra dördüncü bir PREVENAR 13 (rapel) dozu uygulanmıştır. Genel öneriler uyarınca, dördüncü PREVENAR 13 dozundan 1 ay sonra tek doz PPA23 uygulanmıştır. 2 ila 18 yaş arasında 41 ila 52 değerlendirilebilir katılımcıda ve 18 yaş ve üzeri 127 ila 159 değerlendirilebilir katılımcıda, aşı uygulamasından yaklaşık 1 ay sonra IgG GMC'ler ile ölçülen bağışıklık yanıtları değerlendirilmiştir. PREVENAR 13, her dozdan sonra antikor düzeylerinde artış sağlamıştır. 2 ila 18 yaş arası yaş grubunda dördüncü doz PREVENAR 13 sonrası bağışıklık yanıtları, üçüncü dozdan sonraki yanıtlara kıyasla tüm serotipler (serotip 3 hariç) için anlamlı şekilde artmıştır. Genel olarak, 2 ila 18 yaş arasındaki katılımcılarda 18 yaş ve daha büyük katılımcılarla karşılaştırıldığında serotip spesifik bağışıklık yanıtları daha yüksektir.

Bu çalışma, 4 doz PREVENAR 13'ün aynı yaş grubundaki sağlıklı katılımcılarda tek bir doz ile indüklenenlere benzer serum IgG konsantrasyonları sağladığını göstermiştir.

İnvaziv pnömokokal hastalıklar (İPH)
PREVENAR 13'ün aşı-serotipi İPH'ye karşı aşı etkililiği, Avrupa'da çok ülkeli gelişmiş İPH surveyans projesi olan SpIDnet çalışmasında değerlendirilmiştir. PREVENAR 13 kullanılan 7 Avrupa ülkesindeki 10 merkezden alınan 6 yıllık (2012-2018) verilere dayanarak, 5 yaşından küçük çocuklar arasında aşıdaki serotiplerin neden olduğu IPH'ye karşı etkinlik %84,2 (%95GA, 79-88,1) ve ≥1 PREVENAR 13 dozu ve tam bir aşılama programı alan çocuklarda sırasıyla %88,7 (%95GA, 81,7-92,7) olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, tekrarlanan doz toksisitesi ile üreme ve gelişim toksisitesi için konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike olmadığını ortaya koymaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Süksinik asit
Polisorbat 80 (E433)
Enjeksiyonluk su

Adjuvan için Bölüm 2'ye bakınız.

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C–8°C'de (buzdolabında) saklanmalıdır. Kullanıma hazır enjektörün resüspansiyon süresini en aza indirmek amacıyla buzdolabında yatay olarak saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır. Aşı donmuş ise atınız.

Mikrobiyolojik açıdan, buzdolabından çıkarıldıktan sonra aşı hemen kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

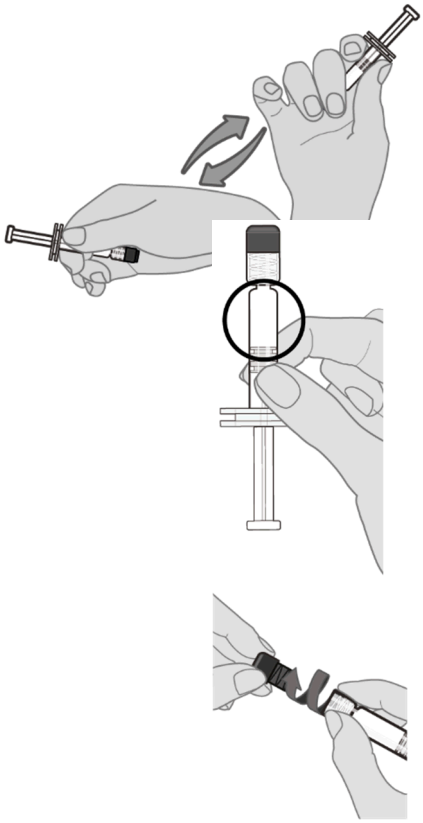
Piston tıpası (klorobutil lastik) ve uç kapağı (sentetik izopren/bromobütil karışımı kauçuk) olan kullanıma hazır Tip I cam enjektör içinde enjeksiyonluk 0,5 mL süspansiyon (iğneli 1'lik, 10'luk ve 50'lik ambalaj)

Tüm ticari şekiller piyasada bulunmayabilir.

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

Saklama sırasında, süspansiyonu içeren kullanıma hazır enjektörde beyaz bir tortu ve şeffaf üst faz görülebilir. Kullanıma hazır enjektörler resüspansiyon süresini en aza indirmek amacıyla yatay olarak saklanmalıdır.

<u>Uygulama için hazırlık</u>



Adım 1. Aşı resüspansiyonu
Kullanıma hazır enjektörü başparmağınız ile işaret parmağınız arasında yatay olarak tutunuz ve enjektörün içeriği homojen beyaz bir süspansiyon haline gelinceye kadar kuvvetli bir şekilde çalkalayınız. Resüspansiyon yapılamazsa aşıyı kullanmayınız.

Adım 2. Görsel inceleme
Uygulama öncesinde aşıyı büyük parçacıklı madde ve renk değişimi açısından görsel olarak inceleyiniz. Büyük parçacıklı madde veya renk değişimi fark edilirse kullanmayınız. Aşı homojen beyaz bir süspansiyon değilse adım 1 ve 2'yi tekrarlayınız.

Adım 3. Enjektör kapağını çıkarınız
Enjektör kapağını, Luer kilitli adaptörü tutup kapağı saat yönünün tersi yönde yavaşça çevirerek Luer kilitli adaptörden çıkarınız.

Not: Enjektör kapağını çıkarırken çekili piston çubuğuna bastırılmamasına dikkat edilmelidir.

Adım 4. Steril bir iğne takınız
Luer kilitli adaptörü tutarak ve iğneyi saat yönünde çevirerek kullanıma hazır enjektöre intramüsküler (kas içi) uygulama için uygun bir iğne takınız.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199
İç Kapı No: 106 Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ