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

VAXNEUVANCE 0,5 mL enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör
Pnömokok polisakkarid konjuge aşı (15 valanlı, adsorbe)
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
1 doz (0,5 mL) içeriği:

Pnömokok polisakkarid serotipi 1[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 3[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 4[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 5[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 6A[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 6B[1,2]	4 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 7F[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 9V[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 14[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 18C[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 19A[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 19F[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 22F[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 23F[1,2]	2 mikrogram
Pnömokok polisakkarid serotipi 33F[1,2]	2 mikrogram

[1]CRM_{197} taşıyıcı proteine konjuge edilmiştir. CRM_{197}, *Psödomonas fluorescens*'da rekombinant olarak eksprese edilen (*Corynebacterium diphtheriae* C7 kaynaklı) difteri toksininin toksik olmayan bir mutantıdır.
[2]Alüminyum fosfat adjuvana adsorbe edilmiştir.

1 doz (0,5 mL) 125 mikrogram alüminyum (Al^{+3}) ve yaklaşık 30 mikrogram CRM_{197} taşıyıcı protein içermektedir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum klorür 4,5 mg
Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon (enjeksiyon).
Aşı, opalesan süspansiyondur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AXRG83YnUy5HY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VAXNEUVANCE, 6 haftalık ila 18 yaşın altında olan bebekler, çocuklar ve ergenlerde *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu invaziv hastalık, pnömoni ve akut otitis media'nın önlenmesine yönelik aktif immünizasyon için endikedir.

VAXNEUVANCE, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde *Streptococcus pneumoniae* serotiplerinin neden olduğu invazif hastalık ve pnömoninin önlenmesine yönelik aktif immünizasyon için endikedir.

Belirli pnömokok serotiplerine karşı koruma hakkında bilgi için Bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız.

VAXNEUVANCE resmi önerilere uygun olarak kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

6 haftalık ila 2 yaşın altındaki bebeklerde ve çocuklarda rutin aşılama takvimi	
İki dozlu birincil seri, ardından bir rapel doz	Tavsiye edilen immünizasyon rejimi, her biri 0,5 mL olmak üzere 3 VAXNEUVANCE dozundan meydana gelmektedir. Birinci doz en erken 6 haftalıkken verilmektedir ve 8 hafta sonra ikinci bir doz uygulanmaktadır. Üçüncü doz (rapel), 11 ile 15 aylıkken tavsiye edilmektedir.
Üç dozlu birincil seri, ardından bir rapel doz	Her biri 0,5 mL olmak üzere 4 VAXNEUVANCE dozundan meydana gelen bir immünizasyon rejimi uygulanabilmektedir. Bu birincil seri 3 dozdan meydana gelmektedir. Birinci doz en erken 6 haftalıkken verilirken birincil serideki dozlar arasında 4 ila 8 haftalık bir ara uygulanmaktadır. Dördüncü doz (rapel), 11 ila 15 aylıkken ve üçüncü dozdan en az 2 ay sonra tavsiye edilmektedir.
Prematüre bebekler (doğumda <37 haftalık gebelik süresi)	Üç dozluk birincil seri ardından bir rapel doz pozolojisine göre tavsiye edilen immünizasyon rejimi, her biri 0,5 mL olmak üzere VAXNEUVANCE'ın üç dozluk bir birincil serisi, ardından bir rapel dozundan meydana gelmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).
Başka bir pnömokok konjuge aşısı ile daha önce aşılanma	Başka bir pnömokok konjuge aşısı ile immünizasyona başlayan bebekler ve çocuklar, aşılama takviminin herhangi bir noktasında VAXNEUVANCE'a geçiş yapabilir (bkz. Bölüm 5.1).
7 aylık ila 18 yaşın altındaki çocuklar için yakalama aşılaması (catch-up) takvimi	
Hiç aşılanmamış 7 aylık ila 12 ayın altında olan bebekler	İlk ikisi en az 4 hafta ara ile verilecek şekilde her biri 0,5 mL olan 3 doz. Üçüncü bir doz (rapel), ikinci dozla arasında en az 2 ay olmak üzere, 12 aylık yaş sonrasında tavsiye edilmektedir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Hiç aşılanmamış 12 ay ila 2 yaşın altında olan çocuklar	Dozlar arasında 2 aylık bir ara olacak şekilde her biri 0,5 mL olan 2 doz.
Hiç aşılanmamış ya da tamamen aşılanmamış 2 yaş ila 18 yaşın altında olan çocuklar ve ergenler	1 doz (0,5 mL). Daha önce bir *pnömokok konjuge aşısı* uygulanmışsa, VAXNEUVANCE uygulanmadan önce en az 2 ay geçmiş olmalıdır.
18 yaş ve üzeri bireyler için aşılama takvimi	
18 yaş ve üzeri bireyler	1 doz (0,5 mL). Sonraki bir VAXNEUVANCE dozuyla tekrar aşılanma ihtiyacı belirlenmemiştir.

Uygulama şekli:
Aşı, intramusküler enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. Tercih edilen bölge bebeklerde uyluğun anterolateral bölgesi veya çocuklarda ve yetişkinlerde üst koldaki deltoid kasıdır.

İntradermal yoldan uygulama için herhangi bir veri mevcut değildir.

Uygulamadan önce aşının kullanımına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği:
VAXNEUVANCE hafif ila orta derecede böbrek veya karaciğer yetmezliği olan kişilerde kullanılabilir ve doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli kronik karaciğer veya böbrek yetmezliği olan kişilere ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
VAXNEUVANCE 6 haftalık ila 18 yaşından küçük bebeklerde, çocuklarda ve adolesanlarda kullanılır.

Geriyatrik popülasyon:
Doz ayarlaması gerekli değildir. VAXNEUVANCE alan 50 yaş ve üzeri 4.389 kişiden 2.478'i (%56,5) 65 yaş ve üzerinde, 479'u (%10,9) 75 yaş ve üzerindedir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.2). Genel olarak, genç bireylerle karşılaştırıldığında yaşlı bireylerde (65 ila 74 yaş ve 75 yaş ve üzeri) gözlenen güvenlilik profili veya bağışıklık cevaplarında klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlar:
Pnömokok hastalığı riskini artırabilecek altta yatan bir veya daha fazla hastalığı olan bireylere (orak hücre anemisi olan bireyler, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ile yaşayanlar veya hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcıları veya pnömokok hastalığı için risk faktörleri olan 18-49 yaş arası immünokompetan bireyler gibi; bkz. Bölüm 5.1) bir doz VAXNEUVANCE verilebilir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere, Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine veya difteri toksoidi içeren aşılara karşı aşırı duyarlılık varsa.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uygulama yolu ile ilgili önlem
VAXNEUVANCE intravasküler olarak uygulanmamalıdır.

Anafilaksi
Tüm enjekte edilebilir aşılarda olduğu gibi, aşının uygulanmasından sonra nadir bir anafilaktik olay görülmesi durumunda uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Eş zamanlı hastalık
Akut şiddetli febril hastalığı veya akut enfeksiyonu olan kişilerde aşı ertelenmelidir. Minör bir enfeksiyonun ve/veya düşük dereceli ateşin varlığı aşılamayı geciktirmemelidir.

Trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları
Diğer intramüsküler enjeksiyonlarda olduğu gibi, antikoagülan tedavisi gören veya trombositopenisi veya hemofili gibi herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan kişilere aşı dikkatle verilmelidir. Bu kişilerde intramüsküler uygulama sonrasında kanama veya morarma meydana gelebilir.

Prematüre bebeklerde apne

Çok prematüre bebeklere (≤ 28 haftalık gebelik süresinden önce doğanlar) ve özellikle solunum immatüritesi öyküsü olanlara birincil aşılama serisi uygulandığında potansiyel apne riski ve 48-72 saat boyunca solunum izleme ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır. Aşılamanın faydası bu bebek grubunda yüksek olduğu için aşılama genellikle bekletilmemeli veya geciktirilmemelidir.

İmmünitesi baskılanmış bireyler
İmmün baskılayıcı tedavi kullanımı, genetik bir hasar, HIV enfeksiyonu veya diğer sebepler nedeniyle immün sistemi baskılanmış bireylerde, aktif immünizasyona karşı antikor yanıtı azalmış olabilir.

VAXNEUVANCE için güvenlilik ve immünojenisite verileri, orak hücreli anemisi olan veya HIV enfeksiyonu ile yaşayan veya hematopoietik kök hücre nakilli bireyler için mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1). VAXNEUVANCE için güvenlilik ve immünojenisite verileri, diğer spesifik immün sistemi baskılanmış gruplardaki bireyler için mevcut değildir ve aşılama bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Koruma
Herhangi bir aşıda olduğu gibi, VAXNEUVANCE ile aşılama tüm aşılanmış bireyleri korumayabilir. VAXNEUVANCE yalnızca aşıda bulunan *Streptococcus pneumoniae* serotiplerine karşı koruma sağlayacaktır (bkz. Bölüm 2 ve 5.1).

Yardımcı maddeler

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasen "sodyum içermez".
İzlenebilirlik
Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farklı enjekte edilebilir aşılar her zaman farklı enjeksiyon bölgelerinden uygulanmalıdır.

İmmün baskılayıcı tedaviler, aşılara karşı immün yanıtları azaltabilir.

6 haftalık ila 2 yaşın altında olan bebekler ve çocuklar
VAXNEUVANCE monovalan ya da aşı kombinasyonu şeklinde şu aşı antijenlerinin herhangi biri ile eş zamanlı olarak verilebilir: difteri, tetanoz, boğmaca, polyomiyelit (serotip 1, 2 ve 3), hepatit A, hepatit B, *Haemophilus influenzae* tip b, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği ve rotavirüs aşısı.

2 yaş ila 18 yaşın altında olan çocuklar ve ergenler
VAXNEUVANCE'ın diğer aşılarla eş zamanlı olarak uygulanmasına ilişkin veri mevcut değildir.

Ateş düşürücülerin (ibuprofen ve parasetamol) profilaktik kullanımının diğer pnömokok aşılarının immün yanıtı üzerindeki etkisini değerlendiren pazarlama sonrası bir klinik çalışmaya ait veriler, ateş düşürücülerin aşılamayla eş zamanlı olarak veya aynı günde uygulanmasının, bebek serisinden sonraki immün yanıtı azaltabileceğini düşündürmektedir. 12. ayda uygulanan rapel doza yanıtlar etkilenmemiştir. Bu gözlemin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Yetişkinler
VAXNEUVANCE mevsimsel tetravalanlı influenza aşısı (split viryon, inaktif) ile eşzamanlı uygulanabilir.VAXNEUVANCE'ın diğer aşılarla eş zamanlı uygulanmasına ilişkin veri mevcut değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlarda VAXNEUVANCE'ın diğer aşılarla eş zamanlı uygulanmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda VAXNEUVANCE diğer aşılarla eş zamanlı uygulanabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, VAXNEUVANCE'ın klinik çalışmalarına dahil edilmiştir. VAXNEUVANCE'ın doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
VAXNEUVANCE'ın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin deneyim sınırlıdır.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyo/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).
VAXNEUVANCE'ın hamilelikte uygulanması, yalnızca anne ve fetüs için potansiyel yararlar, olası risklerden daha ağır bastığında düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi
VAXNEUVANCE'ın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
VAXNEUVANCE'ın fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri mevcut değildir. Dişi sıçanlardaki hayvan çalışmaları, zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VAXNEUVANCE, araç ve makine kullanımı üzerinde hiçbir etkiye sahip değildir ya da göz ardı edilebilir etkiye sahiptir. Bununla birlikte, 4.8 "İstenmeyen etkiler" bölümünde belirtilen bazı etkiler, araç veya makine kullanma yeteneğini geçici olarak etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Pediyatrik popülasyon

6 haftalık ila 2 yaşın altında olan bebekler ve çocuklar

VAXNEUVANCE'ın güvenliliği, prematüre bebekler (birinci aşılamada 6 haftalık yaştan itibaren) ve çocuklar (11 ila 15 ay arası) dahil olmak üzere, toplam 7.229 katılımcının yer aldığı 5 klinik çalışmada 3 dozlu veya 4 dozlu bir rejim olarak sağlıklı bebeklerde ölçülmüştür.

5 çalışmada da VAXNEUVANCE'ın, diğer rutin pediyatrik aşılarla eş zamanlı olarak uygulandığı zamanki güvenliliğini değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda 4.286 katılımcı tam bir VAXNEUVANCE rejimi almıştır. 2.405 katılımcı tam bir 13 valanlı pnömokok konjuge aşısı (PCV) rejimi almış ve 538 katılımcı, 13 valanlı PCV ile başlatılan bir rejimi tamamlamak suretiyle VAXNEUVANCE almıştır (karma doz rejimi).

En sık advers reaksiyonlar, karma bir doz rejimi alan katılımcılar hariç olmak üzere 3.589 katılımcıdaki sonuçlara göre (Tablo 1) pireksi ≥38 °C (%75,2), huzursuzluk (%74,5), uyku hali (%55), enjeksiyon bölgesinde ağrı (%44,4), enjeksiyon bölgesinde eritem (%41,7), iştah kaybı (%38,2), enjeksiyon bölgesinde sertleşme (%28,3) ve enjeksiyon bölgesinde şişlik (%28,2) olmuştur. Kaydedilmesi istenen advers reaksiyonların çoğunluğu hafif ile orta dereceli (şiddete

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

veya büyüklüğe göre) ve kısa süreli (≤3 gün) bulunmuştur. Şiddetli reaksiyonlar (son derece rahatsız olmak veya olağan aktiviteleri yerine getirememek ya da >7,6 cm enjeksiyon bölgesi reaksiyonu büyüklüğü olarak tanımlanır) katılımcıların %11,4'ünde meydana gelen sinirlilik hariç, herhangi bir doz sonrasında bebeklerin ve çocukların ≤%3,5'inde meydana gelmiştir.

2 yaş ila 18 yaşın altında olan çocuklar ve ergenler

VAXNEUVANCE'ın sağlıklı çocuklar ve ergenlerdeki güvenliliği, 177'si tek doz VAXNEUVANCE almış olan 2 yaş ila 18 yaşın altında olan 352 katılımcının yer aldığı bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu yaş kohortunda tüm katılımcıların %42,9'unun, daha az valanlı bir pnömokok konjuge aşısıyla geçmiş bir aşılama öyküsüne sahip olduğu görülmüştür.

En sık advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%54,8), miyalji (%23,7), enjeksiyon bölgesinde şişlik (%20,9), enjeksiyon bölgesinde eritem (%19,2), halsizlik (%15,8), baş ağrısı (%11,9), enjeksiyon bölgesinde sertleşme (%6,8) ve pireksi ≥38 °C (%5,6) olmuştur (Tablo 1). Kaydedilmesi istenen advers reaksiyonların çoğunluğu hafif ile orta dereceli (şiddete veya büyüklüğe göre) ve kısa süreli (≤3 gün) bulunmuştur. Şiddetli reaksiyonlar (son derece rahatsız olmak veya olağan aktiviteleri yerine getirememek ya da >7,6 cm enjeksiyon bölgesi reaksiyonu büyüklüğü olarak tanımlanır) çocukların ve ergenlerin ≤%4,5'inde meydana gelmiştir.

18 yaş ve üzeri yetişkinler

VAXNEUVANCE'ın güvenliliği 18 yaş ve üzeri sağlıklı ve immünokompetan 7.136 yetişkinde yapılan 6 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Ek bir klinik çalışmada, HIV ile yaşayan ≥ 18 yaş 302 yetişkin değerlendirilmiştir. VAXNEUVANCE 5.630 yetişkine uygulanmıştır; 1.241'i 18-49 yaşları arasında, 1.911'i 50-64 yaşları arasında ve 2.478'i 65 yaş ve üzeri idi. VAXNEUVANCE uygulananların 1.134'ü, pnömokok hastalığı için risk faktörü olmayan (n=285), 1 (n=620) veya ≥ 2 (n=229) risk faktörü olan 18-49 yaşları arasında immünokompetan yetişkinlerdi ve 152'si HIV ile yaşayan ≥ 18 yaş yetişkindi. Ek olarak, 5.253 yetişkin daha önce pnömokok aşısı almamıştı ve 377 yetişkin daha önce kayıttan en az 1 yıl önce 23 valanlı pnömokok polisakkarid aşısı (PPV23) ile aşılanmıştı.

VAXNEUVANCE ile aşılamayı takiben en sık bildirilen advers reaksiyonlar beklenen reaksiyonlar olmuştur. Yedi çalışmanın birleştirilmiş analizinde, en sık görülen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı (%64,6), yorgunluk (%23,4), miyalji (%20,7), baş ağrısı (%17,3), enjeksiyon bölgesinde şişme (%16,1), enjeksiyon bölgesinde eritem (%11,3) ve artralji (%7,9) idi. Beklenen advers reaksiyonların çoğu hafif (yoğunluğu veya büyüklüğüne bağlı olarak) ve kısa süreliydi (≤ 3 gün); klinik program boyunca şiddetli reaksiyonlar (normal günlük aktiviteyi engelleyen veya > 10 cm enjeksiyon bölgesi reaksiyonu büyüklüğü olarak tanımlanır) yetişkinlerin ≤ %1,5'inde meydana gelmiştir.

Yaşlı yetişkinler, genç yetişkinlere göre daha az yan etki bildirmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRC82YbUySHYCSHY303NRYhUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Yetişkinlerde yapılan klinik çalışmalarda aşılamadan sonra sırasıyla 5 ve 14 gün boyunca ve bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde 14 güne kadar günlük olarak beklenen lokal ve sistemik advers reaksiyonlar görülmüştür.
Tüm popülasyonlarda, aşılamadan sonraki 14 gün boyunca beklenmeyen advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Bu bölümde tüm yaş grupları için rapor edilen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre azalan sıklık ve ciddiyet sırası ile listelenmiştir. Sıklık aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

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).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 1: Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyonlar	Sıklık		
		Bebekler/Çocuklar/Ergenler		Yetişkinler
		6 hafta ila <2 yaş	2 yaş ila <18 yaş§	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Azalmış iştah	Çok yaygın	Yaygın	-
Psikiyatrik hastalıklar	Sinirlilik	Çok yaygın	Yaygın	-
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Dilde ödem, al basması ve nefes almada güçlük gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu	-	-	Seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Uyku hali	Çok yaygın	Yaygın	-
	Baş ağrısı	-	Çok yaygın	Çok yaygın
	Baş dönmesi	-	-	Yaygın olmayan †
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Ürtiker	Yaygın	Yaygın	Seyrek
	Döküntü	Yaygın	Bilinmiyor‡	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıkları	Mide bulantısı	-	Yaygın	Yaygın olmayan †
	Kusma	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
Kas, iskelet ve bağ doku hastalıkları	Miyalji	-	Çok yaygın	Çok yaygın
	Artralji	-	-	Yaygın*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar	Pireksi	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan †
	≥39°C	Çok yaygın	-	-
	≥40 °C	Yaygın	-	-
	Enjeksiyon bölgesinde ağrı	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
	Enjeksiyon bölgesinde eritem	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
	Enjeksiyon bölgesinde şişme	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
	Enjeksiyon bölgesinde sertlik	Çok yaygın	Yaygın	-
	Enjeksiyon bölgesinde ürtiker	Yaygın olmayan	-	-
	Yorgunluk	-	Çok yaygın	Çok yaygın
	Enjeksiyon bölgesinde kaşıntı	-	-	Yaygın
	Enjeksiyon bölgesinde sıcaklık	-	-	Yaygın olmayan
	Enjeksiyon bölgesinde morarma/hematom	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
	Titreme	-	-	Yaygın olmayan †

§Farklı sistemik advers olayların, ≥3 yaş ila 18 yaşın altındaki katılımcılardan ziyade, 2 ila <3 yaşındaki katılımcılar için kaydedilmesi istenmiştir. <3 yaşındaki katılımcılar için (VAXNEUVANCE N=32, 13 valanlı PCV N=28) iştah kaybı, sinirlilik, uyku hali ve ürtikerin aşılamadan sonraki 1. günden 14. güne kadar kaydedilmesi istenmiştir. ≥3 yaş ila 18 yaşın altında olan katılımcılar için bitkinlik, baş ağrısı, miyalji ve ürtikerin aşılamadan sonraki 1. günden 14. güne kadar kaydedilmesi istenmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56ZTAxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

†18 ila 49 yaşın altında olan yetişkinlerde yaygın
‡Klinik çalışmalarda, VAXNEUVANCE sonrasında sağlıklı çocuklarda ve ergenlerde olgu gözlemlenmemiştir ve özel popülasyonlarda (orak hücreli anemi ve HIV) iki olgu gözlemlenmiştir.
*18 ila 49 yaşın altında olan yetişkinlerde çok yaygın
ǂ≥38 °C sıcaklık olarak tanımlanmıştır

Diğer dozlama rejimleri, aşılama takvimleri ve özel popülasyonlarla ilgili ek bilgiler

Farklı pnömokok konjuge aşılarının karma doz rejimleri

VAXNEUVANCE ve 13 valanlı PCV'nin 4 dozlu karma rejimlerinin sağlıklı bebeklerdeki ve çocuklardaki güvenlilik profilleri, VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı PCV'nin ayrı ayrı 4 dozlu tam rejimlerinin profilleriyle karşılaştırılabilir bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

Yakalama aşılaması takvimi

Güvenlilik ayrıca 2 veya 3 doz VAXNEUVANCE alan 7 aylık ila 2 yaşın altında olan 126 sağlıklı bebekte ve çocukta, bir yakalama aşılaması takvimi halinde alım zamanındaki yaşa göre değerlendirilmiştir. Yakalama aşılaması takviminin güvenlilik profili, 6 haftalık yaşta başlatılan rutin aşılama takviminin güvenlilik profiliyle genellikle tutarlılık göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1)

Orak hücreli anemisi olan veya HIV ile yaşayan çocuklar ve ergenler

Orak hücreli anemisi olan 5 yaş ila 18 yaşın altındaki 69 çocuk ve ergende ve HIV ile yaşayan, 6 yaş ila 18 yaşın altındaki 203 çocuk ve ergende de güvenlilik değerlendirilmiştir. Katılımcıların hepsi tek bir VAXNEUVANCE dozu almıştır. VAXNEUVANCE'ın bu hastalıkları olan çocuklardaki güvenlilik profili, sağlıklı çocuklardaki güvenlilik profiliyle genellikle tutarlılık göstermiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Hematopoietik Kök Hücre Nakli alan çocuklar ve ergenler

Tedaviden 3 ila 6 ay önce allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) almış 131 yetişkin ve ≥3 yaşındaki 8 çocukta da güvenlilik değerlendirilmiş ve katılımcıların tümü 1 ila 4 doz VAXNEUVANCE almıştır. VAXNEUVANCE'ın allo-HKHN alıcılarındaki güvenlilik profili, sağlıklı çocuklardaki güvenlilik profiliyle genellikle tutarlılık göstermiştir.

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 (TÜFAM)'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

Doz aşımıyla ilgili veri mevcut değildir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Aşılar, pnömokok aşıları

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW36Z1A&KQ83YnGy5HY3BHY3Q3NRYnUy, Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

ATC kodu: J07AL02

Etki mekanizması
VAXNEUVANCE, her biri bir taşıyıcı proteine (CRM_{197}) konjuge edilmiş *Streptococcus pneumoniae'*den (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F,23F ile ek serotipler olan 22F ve 33F) 15 saflaştırılmış pnömokok kapsüler polisakkarid içerir. VAXNEUVANCE, pnömokok hastalığına karşı koruma sağlamak için opsonizasyonu, fagositozu ve pnömokokların öldürülmesini artıran antikorları indüklemek için T hücresine bağlı bir immün yanıtı ortaya çıkarır.

Streptococcus pneumoniae'ye doğal maruziyet veya pnömokok aşılamasından sonraki immün yanıtlar, opsonofagositik aktivite (OPA) ve immünoglobulin G (IgG) yanıtları ölçülerek belirlenebilmektedir. OPA, fonksiyonel antikorları göstermekte ve yetişkinlerde pnömokok hastalığına karşı korumanın önemli bir immünolojik ölçütü olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda, pnömokok konjuge aşılarının klinik değerlendirmesine yönelik eşik değeri olarak DSÖ enzim bağlı immünosorbent miktar tayini (ELISA) kullanılarak elde edilen, ≥0,35 µg/mL'ye karşılık gelen, serotipe özgü bir IgG antikor seviyesi kullanılmıştır.
Sağlıklı bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde klinik immünojenisite

İmmünojenisite, birincil seriden ve/veya rapel dozundan 30 gün sonra serotipe özgü IgG yanıt oranlarıyla (≥0,35 µg/mL'lik serotipe özgü IgG eşik değerini karşılayan katılımcıların oranı) ve IgG geometrik ortalama konsantrasyonlarıyla (GMC) değerlendirilmiştir. Bir katılımcı alt kümesinde, birincil seriden ve/veya rapel dozundan 30 gün sonra OPA geometrik ortalama titreleri (GMT) de ölçülmüştür.

Rutin bir aşılama takvimi alan bebekler ve çocuklar

3 dozluk rejim (2 dozluk birincil seri + 1 rapel dozu)

Çift kör, aktif karşılaştırıcı kontrollü çalışmada (Protokol 025) 1.184 katılımcı, 3 dozluk bir rejimde VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı PCV almak üzere randomize edilmiştir. İlk 2 doz (birincil seri) bebeklere 2 ila 4 aylıkken uygulanmış ve üçüncü doz (rapel dozu), 11 ila 15 ayını doldurmuş çocuklara uygulanmıştır. Katılımcılar, bebek birincil serisiyle rotavirüs aşısı (canlı) ve 3 dozluk rejimdeki dozların tümüyle difteri, tetanos, boğmaca (aselüler), hepatit B (rDNA), polyomiyelit (inaktive), *Haemophilus influenzae* tip b konjuge aşısı (adsorbe) olmak üzere diğer pediyatrik aşıları da eş zamanlı olarak almıştır.

VAXNEUVANCE, IgG yanıt oranları, IgG GMC'leri ve OPA GMT'leriyle değerlendirildiği üzere aşıda bulunan 15 serotipin tümü için immün yanıtları sağlamaktadır. İki dozluk birincil seriden 30 gün sonra serotipe özgü IgG yanıt oranları ve GMC'leri, 13 valanlı PCV alıcılarına kıyasla VAXNEUVANCE alıcılarında 13 ortak serotip için genellikle karşılaştırılabilir ve 2 ek serotip (22F ve 33F) için daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2). Rapel dozundan 30 gün sonra VAXNEUVANCE, IgG yanıt oranı ve IgG GMC'leriyle değerlendirildiği üzere 13 valanlı PCV ile ortak 13 serotip için eşit etkililiğe sahip ve 2 ek serotip için daha üstün bulunmuştur (Tablo 3).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 2: 2 dozluk birincil seriden 30 gün sonraki serotipe özgü IgG yanıt oranları ve IgG GMC'leri (3 dozluk rejim, Protokol 025)

Pnömokok Serotipi	IgG yanıt oranları ≥0,35 µg/mL			IgG GMC'leri		
	VAXNEUVANCE (n=497)	13 valanlı PCV (n=468-469)	Yüzde Puan Farkı* (VAXNEUVANCE/ 13 valanlı PCV) (%95 GA)*	VAXNEUVANCE (n=497)	13 valanlı PCV (n=468-469)	GMC Oranı** (VAXNEUVANCE/ 13 valanlı PCV) (%95 GA)**
	Gözlenen Yanıt Yüzdesi	Gözlenen Yanıt Yüzdesi		GMC	GMC	
13 Ortak Serotip†						
1	95,6	97,4	-1,9 (-4,3; 0,5)	1,30	1,6	0,81 (0,74; 0,89)
3	93,2	66,1	27,1 (22,3; 31,9)	0,87	0,45	1,91 (1,75; 2,08)
4	93,8	96,8	-3 (-5,9; -0,4)	1,4	1,25	1,12 (1,01; 1,24)
5	84,1	88,1	-4 (-8,3; 0,4)	0,88	1,03	0,86 (0,76; 0,97)
6A	72,6	92,3	-19,7 (-24,3; -15,1)	0,64	1,39	0,46 (0,4; 0,53)
6B	57,7	50,2	7,5 (1,2; 13,8)	0,43	0,33	1,31 (1,11; 1,56)
7F	97,8	98,9	-1,1 (-3; 0,5)	2,03	2,42	0,84 (0,76; 0,92)
9V	88,3	95,3	-7 (-10,5; -3,6)	1,23	1,39	0,88 (0,78; 0,99)
14	96,8	97,2	-0,4 (-2,7; 1,8)	3,81	4,88	0,78 (0,68; 0,9)
18C	92,2	92,5	-0,4 (-3,8; 3)	1,16	1,3	0,89 (0,8; 0,99)
19A	96,2	97,2	-1,1 (-3,4; 1,3)	1,68	2,09	0,81 (0,72; 0,9)
19F	98,8	99,4	-0,6 (-2; 0,8)	2,63	3,35	0,79 (0,71; 0,87)
23F	77,9	70,1	7,8 (2,3; 13,3)	0,75	0,58	1,3 (1,14; 1,5)
VAXNEUVANCE'taki 2 Ek Serotip‡						
22F	95,6	5,3	90,2 (87,1; 92,6)	2,74	0,05	57,67 (50,95; 65,28)
33F	48,1	3	45,1 (40,4; 49,7)	0,3	0,05	6,11 (5,32; 7,02)

* Yüzde puan farkına yönelik tahmini fark ve GA, Miettinen & Nurminen metoduna dayanmaktadır.

** GMC oranı ve GA, yanıt olarak doğal log-dönüşümlü antikor konsantrasyonlarından ve aşılama grubu için tek bir terimden faydalanan, serotipe özgü bir doğrusal modele ait varyans tahminiyle birlikte t-dağılımı kullanılarak hesaplanmaktadır.

† 13 ortak serotip için eşit etkililik hakkında varılan sonuç, %95 GA alt sınırının IgG yanıt oranlarındaki fark için > -10 yüzde puan (VAXNEUVANCE – 13 valanlı PCV) veya IgG GMC oranı için > 0,5 (VAXNEUVANCE /13 valanlı PCV) olmasına dayanmaktadır.

‡ 2 ek serotip için üstünlük hakkında varılan sonuç, %95 GA alt sınırının IgG yanıt oranlarındaki fark için >10 yüzde puan (VAXNEUVANCE – 13 valanlı PCV) veya IgG GMC oranı için > 2 (VAXNEUVANCE /13 valanlı PCV) olmasına dayanmaktadır.

n=Randomize edilen, aşılanan ve analize katkıda bulunan katılımcı sayısı.

GA=güven aralığı; GMC=geometrik ortalama konsantrasyon (µg/mL); IgG=immünoglobulin G.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 3: Rapel dozundan 30 gün sonraki serotipe özgü IgG yanıt oranları ve IgG GMC'leri (3 dozluk rejim, Protokol 025)

Pnömokok Serotipi	IgG yanıt oranları ≥0,35 µg/mL			IgG GMC'leri		
	VAXNEUVANCE (n=510-511)	13 valanlı PCV (n=504-510)	Yüzde Puan Farkı* (VAXNEUVANCE/ 13 valanlı PCV) (%95 GA)*	VAXNEUVANCE (n=510-511)	13 valanlı PCV (n=504 -510)	GMC Oranı** (VAXNEUVANCE/ 13 valanlı PCV) (%95 GA)**
	Gözlenen Yanıt Yüzdesi	Gözlenen Yanıt Yüzdesi		GMC	GMC	
13 Ortak Serotip†						
1	96,5	99,4	-2,9 (-5; -1,3)	1,28	2,05	0,62 (0,57; 0,68)
3	91,8	83,7	8,1 (4,1; 12,1)	0,84	0,66	1,29 (1,18; 1,41)
4	95,7	97,8	-2,1 (-4,5; 0)	1,29	1,74	0,74 (0,67; 0,82)
5	99	100	-1 (-2,3; -0,2)	1,98	3,01	0,66 (0,6; 0,72)
6A	98,4	98,8	-0,4 (-2; 1,2)	3,09	4,53	0,68 (0,61; 0,76)
6B	97,3	99	-1,8 (-3,7; -0,1)	4,15	4,33	0,96 (0,85; 1,08)
7F	99,8	99,8	0 (-0,9; 0,9)	3,08	3,89	0,79 (0,73; 0,86)
9V	98,8	100	-1,2 (-2,5; -0,4)	2,14	2,97	0,72 (0,66; 0,78)
14	99,8	100	-0,2 (-1,1; 0,6)	5,22	6,9	0,76 (0,68; 0,84)
18C	98,8	99,2	-0,4 (-1,8; 1)	1,93	2,18	0,89 (0,81; 0,97)
19A	99	100	-1 (-2,3; -0,2)	4,65	5,61	0,83 (0,75; 0,92)
19F	99,6	100	-0,4 (-1,4; 0,4)	4,06	4,59	0,89 (0,81; 0,97)
23F	96,9	97,2	-0,4 (-2,6; 1,8)	1,52	1,69	0,90 (0,81; 1)
VAXNEUVANCE'taki 2 Ek Serotip‡						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2; 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88; 79,38)
33F	99	4,4	94,7 (92,3; 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85; 51,4)

* Yüzde puan farkına yönelik tahmini fark ve GA, Miettinen & Nurminen metoduna dayanmaktadır.

** GMC oranı ve GA, yanıt olarak doğal log-dönüşümlü antikor konsantrasyonlarından ve aşılama grubu için tek bir terimden faydalanan, serotipe özgü bir doğrusal modele ait varyans tahminiyle birlikte t-dağılımı kullanılarak hesaplanmaktadır.

† 13 ortak serotip için eşit etkinlik hakkında varılan sonuç, %95 GA alt sınırının IgG yanıt oranlarındaki fark için > -10 yüzde puan (VAXNEUVANCE – 13 valanlı PCV) veya IgG GMC oranı için > 0,5 (VAXNEUVANCE /13 valanlı PCV) olmasına dayanmaktadır.

‡ 2 ek serotip için üstünlük hakkında varılan sonuç, %95 GA alt sınırının IgG yanıt oranlarındaki fark için > 10 yüzde puan (VAXNEUVANCE – 13 valanlı PCV) veya IgG GMC oranı için > 2 (VAXNEUVANCE /13 valanlı PCV) olmasına dayanmaktadır.

n=Randomize edilen, aşılanan ve analize katkıda bulunan katılımcı sayısı.

GA=güven aralığı; GMC=geometrik ortalama konsantrasyon (µg/mL); IgG=immünoglobulin G.

Ayrıca VAXNEUVANCE, rapel dozundan 30 gün sonraki serotipe özgü OPA GMT'leriyle değerlendirildiği üzere, 13 valanlı PCV ile ortak 13 serotip için genel itibarıyla karşılaştırılabilir olmakla birlikte nispeten biraz daha düşük olan fonksiyonel antikorlar oluşturmaktadır. Bu nispeten biraz düşük yanıtın klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Hem 22F hem 33F'ye yönelik

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

OPA GMT'leri, VAXNEUVANCE alıcılarında 13 valanlı PCV alıcılarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Başka bir çift kör, aktif karşılaştırıcı kontrollü çalışmada (Protokol 026) 1.191 katılımcı, 3 dozun tamamı ile VAXELIS ve rapel doz ile M-M-RvaxPro ve VARIVAX dahil olmak üzere diğer pediyatrik aşılarla eş zamanlı 3 dozluk bir rejim ile VAXNEUVANCE veya 13-valanlı PCV almak üzere randomize edilmiştir. Birincil seri, 3 ve 5 aylık bebeklere, ardından yürümeye başlayan 12 aylık çocuklara uygulanmıştır.

VAXNEUVANCE, IgG yanıt oranları, IgG GMC'leri ve OPA GMT'leriyle değerlendirildiği üzere aşıdaki 15 serotipin tümü için immün yanıtları sağlamaktadır. Rapel dozdan sonraki 30 günde IgG yanıt oranlarıyla değerlendirildiği üzere VAXNEUVANCE, 13 ortak serotip için 13 valanlı PCV ile eşit etkinliğe sahiptir ve 2 ek serotip olan 22F ve 33F için daha üstündür. Benzer şekilde IgG GMC'leriyle değerlendirildiği üzere VAXNEUVANCE, 13 ortak serotip için 13 valanlı PCV ile eşit etkinliğe sahiptir ve 2 ek serotip olan 22F ve 33F için daha üstündür. Rapel dozun ardından VAXNEUVANCE, 15 serotipin tümü için genel itibarıyla 13 valanlı PCV ile karşılaştırılabilir fonksiyonel antikorlar (OPA GMT'ler) üretmiştir.

4 dozluk rejim (3 dozluk birincil seri + 1 rapel dozu)
Bir faz 2 ve üç faz 3 çalışmasında sağlıklı bebeklerde 4 dozluk bir rejim değerlendirilmiştir. Birincil seri bebeklere 2, 4 ve 6 aylıkken uygulanmış ve rapel dozu, 12 aylık ila 15 ayın altında olan çocuklara uygulanmıştır.

Çift kör, aktif karşılaştırıcı kontrollü bir çalışmada (Protokol 029) 1.720 katılımcı VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı PCV almak üzere randomize edilmiştir. Katılımcılar ayrıca HBVAXPRO (hepatit B aşısı [rekombinant]), ROTATEQ (rotavirüs aşısı, canlı, oral, pentavalan) ve difteri, tetanoz toksoidleri, aselüler boğmaca adsorbe, inaktive çocuk felci, *Haemophilus* b konjugatı (tetanos toksoidi konjugatı) aşıları olmak üzere diğer pediyatrik aşıları bebek serisi ile eş zamanlı olarak almıştır. *Haemophilus* b konjuge aşısı (tetanos toksoidi konjugatı), MMR-II (kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüsü aşısı, canlı), VARIVAX (su çiçeği virüsü aşısı, canlı) ve VAQTA (hepatit A aşısı, inaktive) aşıları VAXNEUVANCE'ın rapel dozu ile birlikte eş zamanlı olarak uygulanmıştır.

VAXNEUVANCE, IgG yanıt oranları, IgG GMC'leri ve OPA GMT'leriyle değerlendirildiği üzere aşıdaki 15 serotipin tümü için immün yanıtları sağlamaktadır. Birincil seriden 30 gün sonra IgG yanıt oranlarıyla değerlendirildiği üzere VAXNEUVANCE, 13 ortak serotip için 13 valanlı PCV ile eşit etkinliğe sahiptir (Tablo 4). 13 valanlı PCV alıcılarındaki serotip 23F'ye yönelik IgG yanıt oranına (serotip 3 hariç ortak serotiplerin herhangisi için en düşük yanıt oranı) kıyasla VAXNEUVANCE alıcılarındaki serotip 22F ve 33F'ye yönelik yanıt oranlarıyla değerlendirildiği üzere VAXNEUVANCE, 2 ek serotip için eşit etkililiğe sahiptir ve yüzde puan farkları sırasıyla %6,7 (%95 GA: 4,6; 9,2) ile %-4,5'tir (%95 GA: -7,8; -1,3).

Birincil seriden 30 gün sonra serotipe özgü IgG GMC'leri, 13 ortak serotipin 12'si için 13 valanlı PCV ile eşit etkililiğe sahiptir. Serotip 6A'ya IgG yanıtı, önceden belirlenmiş eşit etkililik kriterlerini küçük bir farkla kaçırmıştır (>0,5'e kıyasla 0,48) (Tablo 4).

VAXNEUVANCE, 13 valanlı PCV alıcılarındaki serotip 4'e yönelik IgG GMC'lerine kıyasla (serotip 3 hariç ortak serotiplerin herhangi biri için en düşük IgG GMC), VAXNEUVANCE alıcılarındaki serotip 22F ve 33F'ye yönelik serotipe özgü IgG GMC'leriyle değerlendirildiği

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

üzere 2 ek serotip için 13 valanlı PCV ile eşit etkinliğe sahiptir ve GMC oranları sırasıyla %3,64 ve %1,24'tür.

Ayrıca VAXNEUVANCE, ortak serotip 3 ve iki ek serotipe immün yanıtları indüklemektedir. Yanıtlar, birincil seriden 30 gün sonraki IgG yanıt oranları ve IgG GMC'leriyle değerlendirildiği üzere 13 valanlı PCV'nin indüklediği immün yanıta kıyasla çok daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4: 3 dozluk birincil seriden 30 gün sonraki serotipe özgü IgG yanıt oranları ve IgG GMC'leri (4 dozluk rejim, Protokol 029)

Pnömokok Serotipi	IgG yanıt oranları ≥0,35 µg/mL			IgG GMC'leri		
	VAXNEUVANCE (n=698-702)	13 valanlı PCV (n=660-665)	Yüzde Puan Farkı* (VAXNEUVANCE/ 13 valanlı PCV) (%95 GA)*	VAXNEUVANCE (n=698-702)	13 valanlı PCV (n=660-665)	GMC Oranı** (VAXNEUVANCE/ 13 valanlı PCV) (%95 GA)**
	Gözlenen Yanıt Yüzdesi	Gözlenen Yanıt Yüzdesi		GMC	GMC	
13 Ortak Serotip†						
1	95,7	99,1	-3,4 (-5,2; -1,8)	1,21	1,89	0,64 (0,59; 0,69)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1; 19,2)	1,08	0,62	1,73 (1,61; 1,87)
4	96,4	98,6	-2,2 (-4; -0,6)	1,29	1,35	0,95 (0,88; 1,03)
5	95,3	97,4	-2,1 (-4,2; -0,2)	1,63	2,25	0,72 (0,66; 0,8)
6A	93,7	98,6	-4,9 (-7,1; -3)	1,55	2,95	0,52 (0,48; 0,58)
6B	88,6	92	-3,4 (-6,6; -0,3)	1,60	1,97	0,81 (0,71; 0,93)
7F	99	99,8	-0,8 (-1,9; -0,1)	2,48	3,23	0,77 (0,71; 0,83)
9V	97,1	98,2	-1 (-2,8; 0,6)	1,73	1,89	0,91 (0,84; 1,00)
14	97,9	97,9	-0 (-1,6; 1,6)	4,78	6,8	0,7 (0,63; 0,78)
18C	97,4	98,3	-0,9 (-2,6; 0,7)	1,53	2	0,76 (0,7; 0,83)
19A	97,9	99,7	-1,8 (-3,2; -0,8)	1,63	2,29	0,71 (0,65; 0,77)
19F	99	100	-1 (-2,1; -0,4)	2,01	2,72	0,74 (0,69; 0,79)
23F	91,5	91,8	-0,3 (-3,2; 2,7)	1,31	1,47	0,89 (0,8; 0,99)
VAXNEUVANCE'taki 2 Ek Serotip						
22F	98,6	3,5	95,1 (93,1; 96,5)	4,91	0,05	92,03 (83,47; 101,47)
33F	87,3	2,1	85,2 (82,3; 87,7)	1,67	0,06	29,5 (26,16; 33,26)

* Yüzde puan farkına yönelik tahmini fark ve GA, Miettinen & Nurminen metoduna dayanmaktadır.

** GMC oranı ve GA, yanıt olarak doğal log-dönüşümlü antikor konsantrasyonlarından ve aşılama grubu için tek bir terimden faydalanan, serotipe özgü bir doğrusal modele ait varyans tahminiyle birlikte t-dağılımı kullanılarak hesaplanmaktadır.

† 13 ortak serotip için eşdeğerlik hakkında varılan sonuç, %95 GA alt sınırının IgG yanıt oranlarındaki fark için > -10 yüzde puan (VAXNEUVANCE – 13 valanlı PCV) veya IgG GMC oranı için >0,5 (VAXNEUVANCE /13 valanlı PCV) olmasına dayanmaktadır.

n=Randomize edilen, aşılanan ve analize katkıda bulunan katılımcı sayısı.

GA=güven aralığı; GMC=geometrik ortalama konsantrasyon (µg/mL); IgG=immünoglobulin G.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Rapel dozundan 30 gün sonra VAXNEUVANCE için serotipe özgü IgG GMC'leri, 13 valanlı PCV alıcılarındaki serotip 4'e yönelik IgG GMC'ye kıyasla (serotip 3 hariç ortak serotiplerin herhangisi için en düşük IgG GMC) VAXNEUVANCE alıcılarında, 13 ortak serotipin tümü için ve serotip 22F ve 33F'ye yönelik IgG GMC'leriyle değerlendirildiği üzere 2 ek serotip için eşdeğerdir ve GMC oranları sırasıyla %4,69 ve %2,59'dur (Tablo 5).

VAXNEUVANCE, ortak serotip 3 ve iki ek serotipe immün yanıtları indüklemektedir. Yanıtlar, rapel dozundan 30 gün sonraki IgG yanıt oranları ve IgG GMC'leriyle değerlendirildiği üzere 13 valanlı PCV'nin indüklediği immün yanıta kıyasla çok daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 5: Rapel dozundan 30 gün sonraki serotipe özgü IgG yanıt oranları ve IgG GMC'leri (4 dozluk rejim, Protokol 029)

Pnömokok Serotipi	IgG yanıt oranları ≥0,35 µg/mL			IgG GMC'leri		
	VAXNEUVANCE (n=712-716)	13 valanlı PCV (n=677-686)	Yüzde Puan Farkı* (VAXNEUVANCE/ 13 valanlı PCV) (%95 GA)*	VAXNEUVANCE (n=712-716)	13 valanlı PCV (n=677-686)	GMC Oranı** (VAXNEUVANCE/ 13 valanlı PCV) (%95 GA)**
	Gözlenen Yanıt Yüzdesi	Gözlenen Yanıt Yüzdesi		GMC	GMC	
13 Ortak Serotip†						
1	96,6	99,4	-2,8 (-4,4; -1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62; 0,72)
3	94	86,9	7,1 (4; 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25; 1,46)
4	95,1	97,5	-2,4 (-4,5; -0,4)	1,23	1,6	0,77 (0,71; 0,84)
5	99,2	99,9	-0,7 (-1,7; 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58; 0,69)
6A	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54; 0,65)
6B	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67; 0,81)
7F	99,6	99,9	-0,3 (-1,1; 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65; 0,77)
9V	99,4	99,7	-0,3 (-1,2; 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67; 0,8)
14	99,3	99,6	-0,3 (-1,2; 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73; 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (-0,6; 1)	2,62	3,08	0,85 (0,78; 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (-0,7; 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68; 0,8)
19F	99,7	99,7	0,0 (-0,8; 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74; 0,86)
23F	98,6	99	-0,4 (-1,7; 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56; 0,68)
VAXNEUVANCE'taki 2 Ek Serotip						
22F	99,6	7,2	92,4 (90,1; 94,2)	7,52	0,11	68,80 (63,1; 75,02)
33F	98,9	6,2	92,7 (90,4; 94,4)	4,15	0,09	44,91 (41,04; 49,14)

* Yüzde puan farkına yönelik tahmini fark ve GA, Miettinen & Nurminen metoduna dayanmaktadır.

** GMC oranı ve GA, yanıt olarak doğal log-dönüşümlü antikor konsantrasyonlarından ve aşılama grubu için tek bir terimden faydalanan, serotipe özgü bir doğrusal modele ait varyans tahminiyle birlikte t-dağılımı kullanılarak hesaplanmaktadır.

† 13 ortak serotip için eşit etkinlik hakkında varılan sonuç, %95 GA alt sınırının IgG yanıt oranlarındaki fark için > 0,5 (VAXNEUVANCE /13 valanlı PCV) olmasına dayanmaktadır.

n=Randomize edilen, aşılanan ve analize katkıda bulunan katılımcı sayısı.

GA=güven aralığı; GMC=geometrik ortalama konsantrasyon (µg/mL); IgG=immünoglobulin G.

VAXNEUVANCE, primer seriden ve rapel dozundan 30 gün sonraki serotipe özgü OPA GMT'leriyle değerlendirildiği üzere, 13 valanlı PCV ile ortak 13 serotip için genel itibarıyla karşılaştırılabilir olmakla birlikte nispeten biraz daha düşük olan fonksiyonel antikorlar oluşturmaktadır. Bu nispeten biraz düşük yanıtın klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Hem 22F hem 33F'ye yönelik OPA GMT'leri, VAXNEUVANCE alıcılarında 13 valanlı PCV alıcılarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Farklı pnömokok konjugat aşılarının bir karma doz rejimini alan bebekler ve çocuklar
Çift kör, aktif karşılaştırıcı kontrollü, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 027) 900 katılımcı, pnömokok konjuge aşılarının bir tam veya karma doz rejimini almak üzere beş aşılama grubundan birine 1:1:1:1:1 oranla randomize edilmiştir. İki aşılama grubunda katılımcılar, ya VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı PCV'nin 4 dozlu bir rejimini almıştır. Diğer üç aşılama grubunda aşılama serileri 13 valanlı PCV ile başlatılmış ve 2. doz, 3. doz veya 4. dozda VAXNEUVANCE ile değiştirilmiştir. Katılımcılar HBVAXPRO (hepatit B aşısı [rekombinant]) ve ROTATEQ (rotavirüs aşısı, canlı, oral, pentavalan) olmak üzere başka pediyatrik aşıları da eş zamanlı olarak almıştır. Rapel dozundan 30 gün sonraki serotipe özgü IgG GMC'leri, VAXNEUVANCE ve 13 valanlı PCV'nin karma rejimlerinin uygulandığı katılımcılar için ve 13 valanlı PCV'nin tam bir doz rejimini alan katılımcılar için 13 ortak serotip bakımından, IgG GMC'leriyle değerlendirildiği üzere genel olarak karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Serotip 22F ve 33F'ye daha yüksek antikorlar ancak birincil bebek serisinde ve rapel yaşta en az bir doz VAXNEUVANCE uygulandığında gözlemlenmiştir.

Prematüre bebeklerde immünojenisite
4 çift kör, aktif karşılaştırıcı kontrollü çalışmada (Protokol 025, Protokol 027, Protokol 029 ve Protokol 031) pnömokok konjuge aşılarının 4 dozunu alan prematüre bebeklerdeki immün yanıtlar (serotipe özgü IgG ve OPA), bu çalışmalardaki genel sağlıklı bebek popülasyonunda gözlenenlerle genel olarak tutarlı bulunmuştur (preterm ve term bebekler dahil).

Bir yakalama aşılaması takvimi alan bebekler, çocuklar ve ergenler
Çift kör, aktif karşılaştırıcı kontrollü, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 024) ya daha önce hiç pnömokok aşısı almamış, ya daha az valanlı pnömokok konjuge aşılarıyla tam aşılanmamış ya da bir doz rejimini tamamlamış olan 606 çocuk, üç farklı yaş kohortunda (7 ila 11 ay arası, 12 ila 23 ay arası ve 24 ay ila 18 yaş arası) yaşa uygun bir takvime göre VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı PCV'nin 1 ile 3 dozunu almak üzere randomize edilmiştir. VAXNEUVANCE ile yakalama aşılaması, 7 ay ila 18 yaşın altında olan çocuklarda, 13 valanlı PCV'ye kıyasla ortak serotipler için karşılaştırılabilir ve ek serotip 22F ve 33F için daha yüksek immün yanıtları indüklemiştir. Her bir yaş kohortunda, son doz aşıdan 30 gün sonraki serotipe özgü IgG GMC'leri, 13 ortak serotip için aşılama grupları arasında genel olarak karşılaştırılabilir ve 2 ek serotip için VAXNEUVANCE grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Bebeklerde ve çocuklarda subkütan uygulamadan sonraki immün yanıtlar
Çift kör, aktif karşılaştırıcı kontrollü, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 033), 2 ila 6 ay arası 694 sağlıklı Japon bebek, subkütan uygulama yolu ile VAXNEUVANCE veya 13 valanlı PCV'nin 4 dozunu almak üzere randomize edilmiştir. İlk doz 2 ila 6 aylıkken ve ikinci ila üçüncü dozlar önceki dozdan ≥27 gün aralıklarla verilmiştir. doz. Dördüncü doz 12 ila 15 ay arası uygulanmıştır. VAXNEUVANCE, sağlıklı bebeklerde ve küçük çocuklarda genellikle serotipe özgü immün yanıtları (IgG ve OPA) ortaya çıkarmıştır ve bunlar 13 ortak serotip için aşılama grupları arasında genel olarak karşılaştırılabilir ve 2 ek serotip için VAXNEUVANCE grubunda daha yüksek bulunmuştur.

18 yaş ve üzeri immünokompetan yetişkinlerde klinik immünojenisite
Amerika kıtaları, Avrupa ve Asya Pasifik'te düzenlenen beş çift kör klinik çalışmada (Protokol 007, Protokol 016, Protokol 017, Protokol 019 ve Protokol 021) VAXNEUVANCE'ın immünojenisitesi, daha önce pnömokok aşısı almış veya almayan bireyler dahil olmak üzere farklı yaş gruplarından sağlıklı ve immünokompetan yetişkinlerde değerlendirilmiştir. Her bir

Bu belge güvenli elektronik imza ile oluşturulmuştur.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUrSHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

klinik çalışmaya stabil altta yatan tıbbi rahatsızlıkları (örn. diabetes mellitus, renal rahatsızlıklar, kronik kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, astım dahil kronik akciğer hastalığı) ve/veya pnömokokal hastalık riskini artırdığı bilinen davranışsal risk faktörleri (örn. Mevcut sigara kullanımı, artan alkol tüketimi) olan yetişkinler katılmıştır.

Her bir çalışmada immünojenisite, aşılama sonrası 30 günde serotipe özgü OPA ve IgG yanıtlarıyla değerlendirilmiştir. Çalışma sonlanım noktaları IOA geometrik ortalama titreleri (GMT'ler) ve IgG geometrik ortalama konsantrasyonlarından (GMC'ler) oluşmuştur. Pivotal çalışmada (Protokol 019), VAXNEUVANCE'ın 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşı ile paylaştığı 13 serotipten 12'sinin OPA GMT'lerinin eşit etkinliğinin, paylaşılan serotip 3 için eşit etkinliğinin ve üstün olduğunun ve ek serotip olan 22F ve 33F serotipleri için üstün olduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır, VAXNEUVANCE'ın 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşıya üstünlük değerlendirmesi, OPA GMT'lerin grup karşılaştırmalarına ve aşılama öncesi ile aşılamadan 30 gün sonrasına kadar serotipe özgü OPA titrelerinde ≥4 kat artışa sahip katılımcıların oranlarına dayanmaktadır.

Pnömokok aşısı olmayan yetişkinler
Çift kör, aktif komparatör kontrollü pivotal klinik çalışmada (Protokol 019), daha önce hiç pnömokok aşısı olmamış 50 yaş ve üzeri 1.205 immünokompetan gönüllü, ya VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşı almak üzere randomize edilmiştir. Katılımcıların medyan yaşı 66 idi (aralık: 50 ila 92), yaklaşık %69'u 65 yaşın üzerinde ve yaklaşık %12'si 75 yaşın üzerindeydi. %57,3'ü kadındı ve %87'si altta yatan en az bir tıbbi rahatsızlık öyküsü bildirmiştir.

Çalışma, VAXNEUVANCE'ın ortak 13 serotip için 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşıya kıyasla eşit etkinliğe sahip olduğu ve 2 ek serotip ve ortak serotip 3 için üstün olduğunu göstermiştir. Tablo 6, aşılama sonrası 30 gündeki OPA GMT'lerini özetlemektedir. Serotipe özgü IgG GMC'leri, OPA GMT'leri için gözlenen sonuçlarla genellikle tutarlılık göstermiştir.

Tablo 6: Daha Önce Pnömokok Aşısı Olmamış 50 Yaş ve Üzeri Yetişkinlerde Aşılamadan 30 Gün Sonra Serotipe Özgü OPA GMT'leri (Protokol 019)

Pnömokokal Serotip	VAXNEUVANCE (N=602)		13 valanlı PCV (N = 600)		GMT Oranı* VAXNEUVANCE / 13 valanlı PCV (%95 GA)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 Ortak Serotip †					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66; 0,96)
3‡	598	216,2	598	135,1	1,6 (1,38; 1,85)
4	598	1125,6	598	1661,6	0,68 (0,57; 0,8)
5	598	447,3	598	563,5	0,79 (0,64; 0,98)
6A	596	5407,2	598	5424,5	1 (0,84; 1,19)
6B	598	4011,7	598	3258,2	1,23 (1,02; 1,48)
7F	597	4617,3	598	5880,6	0,79 (0,68; 0,9)
9V	598	1817,3	597	2232,9	0,81 (0,7; 0,94)
14	598	1999,3	598	2656,7	0,75 (0,64; 0,89)
18C	598	2757,7	598	2583,7	1,07 (0,91; 1,26)
19A	598	3194,3	598	3979,8	0,8 (0,7; 0,93)
19F	598	1695,1	598	1917,8	0,88 (0,76; 1,02)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHQ8HY3Q3NRZ05V, Belge Takip Adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

23F	598	2045,4	598	1740,4	1,18 (0,96; 1,44)
VAXNEUVANCE[§]'a Ek 2 Serotip					
22F	594	2375,2	586	74,6	31,83 (25,35; 39,97)
33F	598	7994,7	597	1124,9	7,11 (6,07; 8,32)

* GMT'ler, GMT oranı ve %95 GA, bir cLDA modelinden hesaplanmaktadır.
† 13 ortak serotipe yönelik eşit etkinlik sonucu, >0,5'lik hesaplanmış GMT oranı için (VAXNEUVANCE/13 valanlı PCV) %95 GA alt sınırına dayandırılmaktadır.
‡ Serotip 3'e yönelik üstünlük sonucu, > 1,2'lik hesaplanmış GMT oranı için (VAXNEUVANCE/13 valanlı PCV) %95 GA alt sınırına dayandırılmaktadır.
§ 2 ek serotipe yönelik üstünlük sonucu, > 2'lik hesaplanmış GMT oranı için (VAXNEUVANCE/13 valanlı PCV) %95 GA alt sınırına dayandırılmaktadır.
N=Randomize ve aşılanmış katılımcı sayısı; n=Analize katkı sağlayan katılımcı sayısı
GA=güven aralığı; cLDA=zorlanmış boylamsal veri analizi; GMT=geometrik ortalama titre (1/sey); OPA=opsonofagositik aktivite, PCV= pnömokok konjuge aşı.

Çift kör, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 017), pnömokokal hastalığa yönelik risk faktörleri olan veya olmayan 18 ila 49 yaş 1.515 immünokompetan gönüllü, VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşı ve altı ay sonra PPV23 almak üzere 3:1 oranında randomize edilmiştir. Pnömokok hastalığı için risk faktörleri arasında: diabetes mellitus, kalp yetmezliği dahil kronik kalp hastalığı, kompanse sirozlu kronik karaciğer hastalığı, kalıcı astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dahil olmak üzere kronik akciğer hastalığı, mevcut sigara kullanımı ve artan alkol tüketimi vardı. Genel olarak, VAXNEUVANCE alanların 285'inde (%25,2) risk faktörü yoktu, 620'sinde (%54,7) 1 risk faktörü vardı ve 228'inde (%20,1) 2 veya daha fazla risk faktörü vardı.

VAXNEUVANCE OPA GMT'leri (Tablo 7) ve IgG GMC'leriyle değerlendirildiği üzere aşının içinde bulunan 15 serotipin tümüne immün yanıtları tetiklemiştir. OPA GMT'leri ve IgG GMC'leri, 13 ortak serotip için iki aşılama grubu arasında genellikle karşılaştırılabilir ve 2 ek serotip için VAXNEUVANCE grubunda daha yüksek izlenmiştir. PPV23 ile aşılama sonrasında, OPA GMT'leri ve IgG GMC'leri, VAXNEUVANCE'ın içerdiği 15 serotipin tümü için iki aşılama grubu arasında genellikle karşılaştırılabilir izlenmiştir.

Bildirilen risk faktörlerinin sayısına dayalı bir alt grup analizinde VAXNEUVANCE, hiç risk faktörü olmayan, 1 veya 2 veya daha fazla risk faktörü olan yetişkinlerde aşılamadan 30 gün sonra OPA GMT'ler ve IgG GMC'ler ile değerlendirildiği üzere aşıda bulunan 15 serotipin tümüne karşı immün yanıtlar ortaya çıkarmıştır. Her bir alt gruptaki sonuçlar, genel olarak genel çalışma popülasyonunda gözlemlenenlerle tutarlıydı. VAXNEUVANCE'ın 6 ay sonra PPV23 ile takip edilen ardışık uygulaması da VAXNEUVANCE'da bulunan 15 serotipin tümü için immünojenikti.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 7: Daha Önce Hiç Pnömokok Aşısı Olmamış, Pnömokokal Hastalığa yönelik Risk Faktörleri Olan veya Olmayan 18-49 Yaş Yetişkinlerde Aşılamadan 30 Gün Sonra Serotipe Özgü OPA GMT'leri (Protokol 017)

Pnömokokal Serotip	VAXNEUVANCE (N = 1.133)			13 valanlı PCV (N = 379)		
	n	Gözlenen GMT	%95 GA*	n	Gözlenen GMT	%95 GA*
13 Ortak Serotip						
1	1019	268,6	(243,7; 296)	341	267,2	(220,4; 323,9)
3	1004	199,3	(184,6; 215,2)	340	150,6	(130,6; 173,8)
4	1016	1416	(1308,9; 1531,8)	342	2576,1	(2278; 2913,2)
5	1018	564,8	(512,7; 622,2)	343	731,1	(613,6; 871)
6A	1006	12928,8	(11923,4; 14019)	335	11282,4	(9718,8; 13097,5)
6B	1014	10336,9	(9649,4; 11073,4)	342	6995,7	(6024,7; 8123,2)
7F	1019	5756,4	(5410,4; 6124,6)	342	7588,9	(6775,3; 8500,2)
9V	1015	3355,1	(3135,4; 3590,1)	343	3983,7	(3557,8; 4460,7)
14	1016	5228,9	(4847,6; 5640,2)	343	5889,8	(5218,2; 6647,8)
18C	1014	5709	(5331,1; 6113,6)	343	3063,2	(2699,8; 3475,5)
19A	1015	5369,9	(5017,7; 5746,8)	343	5888	(5228,2; 6631)
19F	1018	3266,3	(3064,4; 3481,4)	343	3272,7	(2948,2; 3632,9)
23F	1016	4853,5	(4469,8; 5270,2)	340	3887,3	(3335,8; 4530)
VAXNEUVANCE'a ek 2 Serotip						
22F	1005	3926,5	(3645,9; 4228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1014	11627,8	(10824,6 ; 12490,7)	338	2180,6	(1828,7; 2600,2)

* Grup içi %95 GA'lar, doğal log değerleri ortalamasının GA'ları t-dağılımına göre üs alınarak elde edilmektedir.
N=Randomize ve aşılanmış katılımcı sayısı; n=Analize katkı sağlayan katılımcı sayısı
GA=güven aralığı; GMT=geometrik ortalama titre (1/sey);
OPA=opsonofagositik aktivite, PCV= pnömokok konjuge aşı.

Pnömokok aşılarının yetişkinlerde ardışık uygulanması
VAXNEUVANCE'ın ardından PPV23'ün ardışık uygulaması Protokol 016, Protokol 017'de (bkz. Bölüm 5.1, Pnömokok aşısı almamış yetişkinler) ve Protokol 018'de (bkz. Bölüm 5.1, HIV ile yaşayan yetişkinler) değerlendirilmiştir.

Çift kör, aktif komparatör kontrollü pivotal klinik çalışmada (Protokol 016), 50 yaş ve üzeri 652 yetişkin, ya VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşı ve bir yıl ardından PPV23 almak üzere randomize edilmiştir.
PPV23 ile aşılama sonrasında, OPA GMT'leri ve IgG GMC'leri, VAXNEUVANCE'taki 15 serotipin tümü için iki aşılama grubu arasında karşılaştırılabilir izlenmiştir.

VAXNEUVANCE'ın tetiklediği immün yanıtlar, OPA GMT'leri ve IgG GMC'leriyle değerlendirildiği üzere aşılama sonrası 12 aya kadar sürmüştür. Serotipe özgü OPA GMT'ler, 12. ayda 30. güne göre daha düşük oldukları için zamanla azalmıştır, ancak VAXNEUVANCE veya 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşıda bulunan tüm serotipler için başlangıç seviyelerin üzerinde kalmıştır. OPA GMT'leri ve IgG GMC'leri, VAXNEUVANCE alıcıları arasında paylaşılan 13 serotip için 12. aydaki müdahale grupları arasında genel olarak benzerdi ve 2 ek serotip için daha yüksekti.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Önceden pnömokok aşısı olan yetişkinler
Çift kör, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 007), çalışmaya girmeden en az 1 yıl önce PPV23 ile aşılanmış 65 yaş ve üzeri 253 gönüllü, VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşı almak üzere randomize edilmiştir.

IgG GMC'leri ve OPA GMT'leri, 13 ortak serotip için iki aşılama grubu arasında genellikle karşılaştırılabilir ve 2 ek serotip için VAXNEUVANCE grubunda daha yüksek izlenmiştir.

PPV23'ten ≤1 yıl sonra başka bir PCV'nin uygulandığı bir klinik çalışmada, PCV tek başına veya PPV23'ten önce verildiğinde gözlemlenen immün yanıtlara kıyasla yaygın serotipler için immün yanıtlarda azalma gözlemlenmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.

Özel popülasyonlarda klinik immünojenisite

HIV ile yaşayan çocuklar

Çift kör, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 030) VAXNEUVANCE, HIV ile yaşayan, 6 yaş ila 18 yaşın altındaki 203 çocukta değerlendirilmiştir. Bu çocukların 17'sinde (%8,4) <500 hücre/µL miktarında CD4+ T hücresi ve <50.000 hücre/mL plazma HIV RNA değeri görülmüştür. Bu çalışmada 407 katılımcı ya VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı PCV'nin tek bir dozunu ve ardından 2 ay sonra pnömokok polisakkarid aşısı (PPV) almak üzere randomize edilmiştir. VAXNEUVANCE, aşılamadan 30 gün sonraki serotipe özgü IgG GMC'leri ve OPA GMT'leriyle değerlendirildiği üzere VAXNEUVANCE'ın içerdiği 15 serotipin tümü için immünojenik bulunmuştur. Serotipe özgü IgG GMC'leri ve OPA GMT'leri, 13 ortak serotip için genel olarak karşılaştırılabilir ve 2 ek serotip (22F ve 33F) için daha yüksek bulunmuştur. PPV 23 ile ardışık aşılama sonrasında, IgG GMC'leri ve OPA GMT'leri, VAXNEUVANCE'ın içerdiği 15 serotipin tümü için aşılamadan 30 gün sonra iki aşılama grubu arasında genel olarak karşılaştırılabilir olmuştur.

HIV ile yaşayan yetişkinler
Çift kör, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 018), CD4+ T hücre sayısı ≥ 50 hücre/µL ve plazma HIV ribonükleik asit (RNA) < 50.000 kopya/mL olan HIV ile yaşayan ≥ 18 yaş pnömokok aşısı olmamış 302 gönüllü VAXNEUVANCE veya 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşı ve ardından 2 ay sonra PPV23'ü almak için randomize edilmiştir. Katılımcıların çoğunda CD4+ T hücre sayısı ≥ 200 hücre/µL; 4'ünde (%1,3) CD4+ T hücre sayısı ≥ 50 ila < 200 hücre/µL, 152'sinde (%50,3) CD4+ T hücre sayısı ≥ 200 ila < 500 hücre/µL ve 146'sında (%48,3) CD4+ T hücre sayısı ≥ 500 hücre/µL idi.

VAXNEUVANCE, aşılamadan 30 gün sonra OPA GMT'leri ve IgG GMC'leri tarafından değerlendirildiği üzere aşıda bulunan 15 serotipin tümüne karşı immün yanıtlar ortaya çıkarmıştır. HIV ile enfekte katılımcılarda görülen immün yanıtlar, sağlıklı katılımcılara kıyasla sürekli olarak daha düşüktü ancak serotip 4 dışında her iki aşı grubu için de benzer düzeydeydi. Serotip 4 için OPA GMT ve IgG GMC, VAXNEUVANCE için daha düşüktü. PPV23 ile ardışık uygulamadan sonra, OPA GMT'leri ve IgG GMC'leri, 15 serotipin tümü için iki aşı grubu arasında genel olarak benzerdi.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Orak Hücreli Anemisi olan çocuklar

Çift kör, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 023) VAXNEUVANCE, orak hücreli anemisi olan, 5 ila 18 yaşın altındaki çocuklarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya alınan katılımcı, doğumdan sonraki ilk iki yılda rutin pnömokok aşılarını almış olabilir ancak çalışmaya katılmadan önceki 3 yılda pnömokok aşıları almamıştır. Toplam 104 katılımcı, ya VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı PCV'nin tek bir dozunu almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. VAXNEUVANCE, aşılamadan 30 gün sonraki serotipe özgü IgG GMC'leri ve OPA GMT'leriyle değerlendirildiği üzere VAXNEUVANCE'ın içerdiği 15 serotipin tümü için immünojenik bulunmuştur. Serotipe özgü IgG GMC'leri ve OPA GMT'leri, 13 ortak serotip için iki aşılama grubu arasında genel olarak karşılaştırılabilir ve iki ek serotip 22F ve 33F için VAXNEUVANCE grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Hematopoietik Kök Hücre Nakli alan çocuklar ve yetişkinler

Çift kör, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 022) VAXNEUVANCE, tedaviden 3 ila 6 ay önce allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) almış yetişkinlerde ve ≥3 yaşındaki çocuklarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 277 katılımcı, birer ay arayla 3 doz VAXNEUVANCE veya 13 valanlı PCV almak üzere randomize edilmiştir. Allo-HKHN'den 12 ay sonra, kronik graft-versus-host hastalığı (cGvHD) olmayan katılımcılar, tek doz PPV23 almış ve bunlardan cGvHD'si olanlar dördüncü doz VAXNEUVANCE veya 13 valanlı PCV almıştır. IgG GMC'ler ve OPA GMT'ler ile değerlendirildiği üzere VAXNEUVANCE, aşıda bulunan 15 serotipin tümü için üçüncü VAXNEUVANCE dozundan 30 gün sonra allo-HKHN alıcılarında immünojenik bulunmuştur. Serotipe özgü IgG GMC ve OPA GMT'leri, ortak 13 serotip için iki aşılama grubu arasında genel olarak karşılaştırılabilir ve iki ilave serotip (22F ve 33F) için VAXNEUVANCE'da daha yüksektir. Benzer şekilde, allo-HKHN'den 12 ay sonra VAXNEUVANCE veya 13 valanlı PCV alan katılımcılarda, aşılamadan 30 gün sonra IgG GMC ve OPA GMT'ler, ortak 13 serotip için iki aşılama grubu arasında genel olarak karşılaştırılabilir ve iki ilave serotip (22F ve 33F) için VAXNEUVANCE'da daha yüksektir. Allo-HKHN'den 12 ay sonra PPV23 alan katılımcılarda, aşılamadan 30 gün sonra IgG GMC ve OPA GMT'ler, VAXNEUVANCE'ın içerdiği 15 serotipin tamamı için iki aşılama grubu arasında genel olarak karşılaştırılabilir olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan çalışma verileri, tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme ve gelişme toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak insanlar için herhangi bir tehlike ortaya koymamıştır.

Dişi sıçanlara uygulanan VAXNEUVANCE'ın çiftleşme performansı, fertilite, embriyonik/fetal gelişim veya yavruların gelişimi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Gebe dişi sıçanlara uygulanan VAXNEUVANCE, yavrularda 15 serotipin tümüne karşı saptanabilir antikorlarla sonuçlanmıştır. Bu, gebelik sırasında ve muhtemelen emzirme yoluyla plasental transfer yoluyla maternal antikorların edinilmesine atfedilebilir.

Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür (NaCl)
L-histidin
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su

Adjuvan için Bölüm 2'ye bakınız.

6.2. Geçimsizlikler

Uyumluluk çalışmalarının olmaması nedeniyle, bu aşı diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C - 8°C arasındaki sıcaklıklarda) saklayınız.
Dondurmayınız.
Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için karton kutusunda saklayınız.
VAXNEUVANCE, buzdolabından çıkarıldıktan sonra olabildiğince çabuk uygulanmalıdır.
Geçici sıcaklık sapmaları durumunda, stabilite verileri VAXNEUVANCE'ın 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda 48 saat boyunca stabil olduğunu göstermektedir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VAXNEUVANCE, fluropolimer laminasyonlu gri bromobütil kauçuk tıpalı, yeşil polipropilen piston çubuklu, lateks içermeyen stiren-bütadien veya lateks içermeyen izopren-bromobütil kauçuk içeren polipropilen uç kapaklı, Luer-Lok adaptörlü, 1,5 mL'lik kullanıma hazır Tip I cam enjektörde bulunan 0,5 mL süspansiyondur.

VAXNEUVANCE 1 adet kullanıma hazır enjektör içinde (Tip I cam) 0,5 mL süspansiyon bulunan, iğnesiz, 1 iğneli (25G X 1 inç) ve 2 iğneli (25G X 5/8 inç ve 23G X 1 inç) ambalajlar halinde sunulmaktadır.

Tüm ambalajlar piyasada bulunmayabilir.

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

- Aşı tedarik edildiği şekilde kullanılmalıdır.
- Kullanmadan hemen önce kullanıma hazır enjektörü yatay olarak tutunuz ve opalesan bir süspansiyon elde etmek için kuvvetlice sallayınız. Yeniden süspansiyon haline getirilemiyorsa aşıyı kullanmayınız.
- Uygulama öncesinde partiküllü madde ve renk değiştirme için süspansiyonu gözle kontrol ediniz. Partiküller varsa ve/veya renk değişikliği gözlenirse aşıyı atınız.

Ruhsat yönetici onayı sonrası güncellenmiştir.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

- İğne sabit olarak enjektöre bağlanana kadar Luer kilit bağlantılı iğneyi saat yönünde çevirerek takınız.
- Bebeklerde tercihen uyluğun anterolateral bölgesi veya çocuklarda ve yetişkinlerde üst kolun deltoid bölgesinde, intramusküler (IM) yol kullanarak hemen enjekte ediniz.
- İğneyi kazara batırmamak için dikkatli olunuz.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: 0212 336 10 00
Fax: 0212 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56Z1AxRG83YnUySHY3SHY3Q3NRYnUy Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys