

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
Pnömonokok polisakkarid konjuge aşı (15 valanlı, adsorbe) Steril

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 doz (0,5 mL) içeriği:

| | |
|---|-------------|
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 1 ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 3 ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 4 ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 5 ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 6A ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 6B ^{1,2} | 4 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 7F ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 9V ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 14 ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 18C ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 19A ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 19F ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 22F ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 23F ^{1,2} | 2 mikrogram |
| Pnömonokok polisakkarid serotipi 33F ^{1,2} | 2 mikrogram |

¹CRM₁₉₇ taşıyıcı proteine konjuge edilmiştir. CRM₁₉₇, *Psödomonas fluorescens*'da rekombinant olarak eksprese edilen (*Corynebacterium diphtheriae* C7 kaynaklı) difteri toksininin toksik olmayan bir mutantıdır.

²Alüminyum fosfat adjuvana adsorbe edilmiştir.

1 doz (0,5 mL) 125 mikrogram alüminyum (Al³⁺) ve yaklaşık 30 mikrogram CRM₁₉₇ 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.

1 / 12

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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: 18 yaş ve üzeri bireyler 1 doz (0,5 mL).

Bir sonraki VAXNEUVANCE dozu ile yeniden aşılama ihtiyacı belirlenmemiştir.

Uygulama şekli:

Aşı, intramusküler enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. Tercih edilen bölge üst koldaki deltoid kasıdır.

Subkütan veya intradermal 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'mın 18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriatrik 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 güvenilirlik profili veya bağışıklık cevaplarında klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlar:

Pnömonokok hastalığı riskini artırabilecek altta yatan bir veya daha fazla hastalığı olan bireylere (örn., insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile yaşayan yetişkinler veya pnömonokok hastalığı

2 / 12

için risk faktörleri olan 18-49 yaş arası immünokompetan yetişkinler; bkz. Bölüm 5.1) bir doz VAXNEUVANCE verilebilir.

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 enjektelerde 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.

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 güvenilirlik ve immünojenisite verileri, HIV enfeksiyonu ile yaşayan bireyler için mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1). VAXNEUVANCE için güvenilirlik ve immünojenisite verileri, diğer spesifik immün sistemi baskılanmış gruplardaki (örn., hematopoietik kök hücre nakli) bireyler için mevcut değildir ve aşılamaya bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Koruma

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

Yardımcı maddeler

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.

3 / 12

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

VAXNEUVANCE mevsimsel tetravalanlı influenza aşısı (split viryon, inaktif) ile eşzamanlı uygulanabilir.

VAXNEUVANCE'm diğer aşılarla eş zamanlı uygulanmasına ilişkin veri mevcut değildir.

Farklı enjekte edilebilir aşılar her zaman farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

İmmün baskılayıcı tedaviler, aşılarla karşı immün yanıtları azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda VAXNEUVANCE'm diğer aşılarla eş zamanlı uygulanmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda VAXNEUVANCE'm diğer aşılarla eş zamanlı 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 olan kadınlar, VAXNEUVANCE'm klinik çalışmalarına dahil edilmiştir. VAXNEUVANCE'm doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

VAXNEUVANCE'm 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 / Fertilité

VAXNEUVANCE'ın fertilité üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri mevcut değildir. Dışı sıçanlardaki hayvan çalışmaları, zararlı etkilere işaret etmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4 / 12

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VAXNEUVANCE, araç ve makine kullanımını 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

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 aşılamaı 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 büyüklüğü > 10 cm bir olay olarak tanımlanır) yetişkinlerin $\leq 1,5$ 'inde meydana gelmiştir.

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

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşılamadan sonra sırasıyla 5 ve 14 gün boyunca günlük olarak beklenen lokal ve sistemik advers reaksiyonlar görülmüştür. Aşılamadan sonraki 14 gün boyunca beklenmeyen advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Aşağıda sunulan tablo, 4.389'u ≥ 50 yaş ve 1.241'i 18-49 yaş arası olup VAXNEUVANCE alan yetişkinlerde yapılan 7 klinik çalışmanın güvenlik verilerine dayanmaktadır.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde bildirilmektedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

| Sistem Organ Sınıfı | Sıklık | Advers Reaksiyonlar |
|--|----------------|--|
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Seyrek | Ürtiker, dilde ödem, kızarma ve nefes almada güçlük gibi aşırı duyarlılık reaksiyonu |
| Sinir sistemi hastalıkları | Çok yaygın | Baş ağrısı |
| | Yaygın olmayan | Baş dönmesi† |
| Gastrointestinal hastalıkları | Yaygın olmayan | Mide bulantısı† Kusma |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Yaygın olmayan | Döküntü |
| Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları | Çok yaygın | Miyalji |
| | Yaygın | Artralji* |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları | Çok yaygın | Enjeksiyon bölgesinde ağrı Yorgunluk Enjeksiyon bölgesinde şişme Enjeksiyon bölgesinde eritem |

| | | |
|--|----------------|---|
| | Yaygın | Enjeksiyon bölgesinde kaşıntı |
| | Yaygın olmayan | Pireksi † Enjeksiyon bölgesinde sıcaklık Enjeksiyon bölgesinde morarma/hematom Titreme † |

*18-49 yaş arası yetişkinlerde çok yaygın

†18-49 yaş arası yetişkinlerde yaygın

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

Doz aşımıyla ilgili veri mevcut değildir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Aşılar, pnömokok aşıları

ATC kodu: J07AL02

Etki mekanizması

VAXNEUVANCE, her biri bir taşıyıcı proteine (CRM₁₉₇) konjuge edilmiş *Streptococcus pneumoniae*'den (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F) 15 saflaştırılmış pnömokok kapsüller polisakkarid içerir. VAXNEUVANCE, pnömokok hastalığına karşı

6 / 12

koruma sağlamak için opsonizasyonu, fagositozu ve pnömokokların öldürülmesini artıran antikorları indüklemek için T hücresine bağlı bir immün yanıtı ortaya çıkarır.

18 yaş ve üzeri immünokompetan yetişkinlerde klinik immünojenisite

Streptococcus pneumoniae'ye doğal maruz kalma veya aşılama takiben immün yanıtlar, opsonofagositik aktivite (OPA) ve immünooglobulin G (IgG) yanıtları ölçülerek belirlenebilir. OPA, yutma ve müteakip öldürmeye yönelik olarak fagositik hücrelere prezentasyon için pnömokokal kapsüller polisakkaridleri opsonize edebilen işlevsel antikorları temsil eder ve yetişkinlerde pnömokokal hastalığa karşı önemli bir immünolojik vekil koruma ölçütüdür. OPA titreleri, pnömokokların sağkalımını en az %50 azaltan en yüksek serum seyreltmesinin tersi olarak ifade edilir. VAXNEUVANCE'taki 15 serotipin her biri için serotipe özgü OPA titrelerinin ölçülmesi için valide, multiplekslenmiş bir opsonofagositik miktar tayin (MOPA) kullanılmıştır.

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'm immünojenitesi, daha önce pnömokok aşısı olan veya olmayan bireyler dahil olmak üzere farklı yaş gruplarından sağlıklı ve immünokompetan yetişkinlerde değerlendirilmiştir. Her bir 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 immünojenite, 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'm 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşısı ile paylaştığı 13 serotipten 12'sinin OPA GMT'lerinin eşit etkinliğinin, paylaşılan serotip 3 için eşit etkinliğinin ve üstün olduğunun ve 22F ve 33F serotipleri için üstün olduğunun gösterilmesi amaçlanmıştır, VAXNEUVANCE'm 13 valanlı pnömokok polisakkarid konjuge aşısıya üstünlük değerlendirmesi, OPA GMT'lerin grup karşılaştırmalarına ve aşılama öncesi ile aşılama sonrası 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 aşısı 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 üzerindedir. %57,3'ü kadındı ve %87'si altta yatan en az bir tıbbi rahatsızlık öyküsü bildirmiştir.

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

Tablo 2: Daha Önce Pnömonokok Aşısı Olmamış 50 Yaş ve Üzeri Yetişkinlerde Aşılamadan 30 Gün Sonra Serotipe Özgü OPA GMT'leri (Protokol 019)

| Pnömonokokal Serotip | VAXNEUVANCE (N=602) | | 13 valanlı PCV (N = 600) | | GMT Oranı* VAXNEUVANCE / 13 valanlı PCV (%95 CI)* |
|-------------------------------|------------------------|--------|-----------------------------|--------|--|
| | 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) |
| 23F | 598 | 2045,4 | 598 | 1740,4 | 1,18 (0,96 - 1,44) |
| VAXNEUVANCE§'a Özgü 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 CI, bir cLDA modelinden hesaplanmaktadır.

† 13 ortak serotipe yönelik eşit etkinlik sonucu, > 0,5'lik hesaplanmış GMT oranı için (VAXNEUVANCE/13 valanlı PCV) %95 CI alt sınırına dayandırılmaktadır.

‡ Serotip 3'e yönelik üstünlük sonucu, > 1,2'lik hesaplanmış GMT oranı için (VAXNEUVANCE/13 valanlı PCV) %95 CI alt sınırına dayandırılmaktadır.

§ 2 benzersiz serotipe yönelik üstünlük sonucu, > 2'lik hesaplanmış GMT oranı için (VAXNEUVANCE/13 valanlı PCV) %95 CI alt sınırına dayandırılmaktadır.

N=Randomize ve aşılanmış katılımcı sayısı; n=Analize katkı sağlayan katılımcı sayısı
CI=güven aralığı; cLDA=zorlanmış boylamsal veri analizi; GMT=geometrik ortalama titre (1/sey); OPA=opsonofagositik aktivite, PCV= pnömonokok konjuge aşı.

Çift kör, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 017), pnömonokokal hastalığa yönelik risk faktörleri olan veya olmayan 18 ila 49 yaş 1.515 immünokompetan gönüllü, VAXNEUVANCE ya da 13 valanlı pnömonokok polisakkarid konjuge aşı ve altı ay sonra PPV23 almak üzere 3:1 oranında randomize edilmiştir. Pnömonokok 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 (KOA) dahil olmak üzere kronik akciğer hastalığı,

mevcut sigara kullanımını ve artan alkol tüketimini 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 3) ve IgG GMC'leriyle değerlendirildiği üzere aşımın 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 benzersiz serotip için VAXNEUVANCE grubunda daha yüksek izlenmiştir. PPV23 ile aşılama sonrasında, OPA GMT'leri ve IgG GMC'leri, VAXNEUVANCE'm 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 aşılama sonrası 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'm 6 ay sonra PPV23 ile takip edilen ardışık uygulaması da VAXNEUVANCE'da bulunan 15 serotipin tümü için immünojenikti.

Tablo 3: Daha Önce Hiç Pnömonokok Aşısı Olmamış, Pnömonokokal Hastalığa yönelik Risk Faktörleri Olan veya Olmayan 18-49 Yaş Yetişkinlerde Aşılama Sonrası 30 Gün Sonra Serotipe Özgü OPA GMT'leri (Protokol 017)

| Pnömonokokal Serotip | VAXNEUVANCE (N = 1.133) | | | 13 valanlı PCV (N = 379) | | |
|------------------------------|-------------------------|--------------|---------------------|--------------------------|--------------|--------------------|
| | n | Gözlenen GMT | % 95 CI* | n | Gözlenen GMT | % 95 CI* |
| 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 Özgü 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 CI'lar, doğal log değerleri ortalamasının CI'ları t-dağılımına göre üs alınarak elde edilmektedir.

N=Randomize ve aşılınmış katılımcı sayısı; n=Analize katkı sağlayan katılımcı sayısı
CI=güven aralığı; GMT=geometrik ortalama titre (1/sey); OPA=opsonofagositik aktivite, PCV=pnömokok konjuge aşı.

Pnömokok aşularının yetişkinlerde ardışık uygulanması

VAXNEUVANCE'm 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.

9 / 12

PPV23 ile aşılama sonrasında, OPA GMT'leri ve IgG GMC'leri, VAXNEUVANCE'taki 15 serotipin tümü için iki aşılama grubu arasında karşılaştırılabilir izlenmiştir.

VAXNEUVANCE'm 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 benzersiz serotip için daha yüksekti.

Önceden pnömokok aşısı olan yetişkinler

Çift kör, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 007), çalışmaya girmeden en az 1 yıl önce PPV23 ile aşılınmış 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 benzersiz 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 yetişkinler

Çift kör, tanımlayıcı bir çalışmada (Protokol 018), CD4+ T hücre sayısı ≥ 50 hücre/ μ L 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, aşılamaadan 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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'm çiftleşme performansı, fertilité, 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.

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

24 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'm 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda 48 saat boyunca stabil olduğunu göstermektedir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

VAXNEUVANCE, fluropolimer laminasyonlu gri bromobütül kauçuk tıpalı, yeşil polipropilen piston çubuklu, polipropilen ve stiren-bütadien kauçuk 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 aşığı kullanmayınız.
- Uygulama öncesinde partiküllü madde ve renk değiştirme için süspansiyonu gözle kontrol ediniz. Partiküller varsa ve/veya renk değişikliği gözlenirse aşığı atınız.
- İğne sabit olarak enjektöre bağlanana kadar Luer kilit bağlantılı iğneyi saat yönünde çevirerek takınız.
- Tercihen 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 Yönetmeliği”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