

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYNFLORIX 0.5 mL IM enjeksiyon için süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör
Pnömonokokal polisakkarit konjuge aşısı (adsorbe)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her bir 0.5 mL doz:

Pnömonokokal polisakkarit serotip 1 ^{1,2}	1 mikrogram
Pnömonokokal polisakkarit serotip 4 ^{1,2}	3 mikrogram
Pnömonokokal polisakkarit serotip 5 ^{1,2}	1 mikrogram
Pnömonokokal polisakkarit serotip 6B ^{1,2}	1 mikrogram
Pnömonokokal polisakkarit serotip 7F ^{1,2}	1 mikrogram
Pnömonokokal polisakkarit serotip 9V ^{1,2}	1 mikrogram
Pnömonokokal polisakkarit serotip 14 ^{1,2}	1 mikrogram
Pnömonokokal polisakkarit serotip 18C ^{1,3}	3 mikrogram
Pnömonokokal polisakkarit serotip 19F ^{1,4}	3 mikrogram
Pnömonokokal polisakkarit serotip 23F ^{1,2}	1 mikrogram

¹ alüminyum fosfata adsorbe edilmiş..... 0.5 mg Al⁺³

² protein D taşıyıcı proteinine (tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae*'dan elde edilen) konjuge edilmiş..... 9-16 mikrogram

³ tetanoz toksoidi taşıyıcı proteinine konjuge edilmiş..... 5-10 mikrogram

⁴ difteri toksoidi taşıyıcı proteinine konjuge edilmiş..... 3-6 mikrogram

Yardımcı maddeler:

SYNFLORIX 0.5 mL'lik tek dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon.

Aşı bulanık, beyaz renkli bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

6 hafta ile 5 yaş arası bebek ve çocuklarda *Streptococcus pneumoniae*'nin neden olduğu invazif hastalık, pnömoni ve akut orta kulak iltihabına karşı aktif bağışıklama için endikedir. Spesifik pnömonokok serotiplerine karşı sağlanan korumaya dair bilgi bölüm 4.4 ve 5.1'de bulunmaktadır.

SYNFLORIX farklı coğrafik alanlardaki epidemiyolojik değişkenliklerin yanısıra farklı yaş gruplarındaki pnömokokal hastalıkların etkisi dikkate alınan resmi sağlık önerilerine dayanarak kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

6 hafta ile 6 aylık arası bebeklerde

Üç dozluk primer seri

Optimal korumayı sağlamak için önerilen immünizasyon serileri her biri 0.5 mL'lik 4 doz içerir. Primer infant serisi; ilk dozun genellikle 2. ayda uygulandığı ve dozlar arasında en az 1 ay ara olan üç doz içerir. İlk doz 6 haftalıkken verilebilir. Rapel doz, son primer dozun en az 6 ay sonrasında tercihen 12. ve 15. aylar arasında önerilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

İki dozluk primer seri

Alternatif olarak, SYNFLORIX rutin infant immünizasyon programının parçası olarak verildiğinde, her biri 0.5 mL'den oluşan 3 dozluk bir seri halinde verilebilir. İlk doz 2. aydan itibaren, ikinci doz ise ilk dozdan 2 ay sonra uygulanabilir. Rapel doz, son primer dozun en az 6 ay sonrasında önerilir.(bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Gebeliğin 27-36. haftasında doğan bebekler

Gebeliğin en az 27. haftasından sonra doğan preterm bebeklerde önerilen bağışıklama serisi, her biri 0.5mL olan dört dozdan oluşmaktadır. Primer infant serisi, ilk dozu 2 aylıkken verilen ve dozlar arasında en az 1 aylık ara bulunan üç dozdan oluşmaktadır. Son primer dozdan en az 6 ay sonra rapel doz uygulanması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Daha önce aşılanmamış olan 6 ayın üzerindeki bebekler ve çocuklar

- 7-11 aylık bebekler: Aşılama takvimi, dozlar arasında en az 1 ay olmak kaydıyla 0.5 mL'lik 2 dozu kapsamaktadır. Üçüncü dozun yaşamın 2.yılında, son dozdan en az 2 ay sonra olmak kaydıyla uygulanması önerilir.
- 12-23 aylık çocuklar: Aşılama takvimi, dozlar arasında en az 2 ay olmak kaydıyla 0.5 mL'lik 2 dozu içermektedir. Bu bağışıklama şemasından sonra rapel doz ihtiyacı gösterilmemiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- 24 ay-5 yaş arası çocuklar: Aşılama takvimi dozlar arasında en az 2 aylık ara ile 0.5 mL'lik iki dozdan oluşur.

Uygulama sıklığı ve süresi:

SYNFLORIX aşısının uygulanmasında resmi tavsiyeler dikkate alınmalıdır.

Daha önce bir doz SYNFLORIX ile aşılanan kişilerin aşılama programını SYNFLORIX ile tamamlaması önerilir.

Uygulama yolu:

Aşı intramüsküler enjeksiyon yoluyla uygulanır. Tercih edilen uygulama bölgesi bebeklerde uyluğun anterolateral bölgesi veya çocuklarda üst kol deltoid kasıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Geçerli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

5 yaşın üzerindeki çocuklarda SYNFLORIX'in etkinliği ve güvenliliği tespit edilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeler veya yardımcı maddeler veya taşıyıcı proteinlerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Diğer aşılarla olduğu gibi, akut şiddetli ateşli hastalığı olanlarda SYNFLORIX uygulaması ertelenmelidir. Ancak, soğuk algınlığı gibi hafif bir enfeksiyon varlığı, aşılanmanın ertelenmesine sebep olmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bağışıklama öncesi tıbbi geçmişin gözden geçirilmesi (özellikle daha önceki bağışıklama ve istenmeyen olayların ortaya çıkma ihtimali ile ilişkili olarak) ve bir klinik muayene, iyi klinik uygulamaların bir parçasıdır.

Enjekte edilen tüm aşılarla olduğu gibi aşının uygulanmasının ardından nadiren görülen bir anafilaktik durum ortaya çıkması ihtimaline karşı gereken tıbbi önlemler her zaman alınmış olmalıdır.

Çok prematüre bebekler (gebeliğin 28. haftasından önce doğanlar) ve özellikle solunum sistemi gelişimi eksikliği hikayesi olanlarda primer bağışıklama serilerinin uygulanmasında potansiyel apne riskine karşı 48-72 saat solunum sisteminin izlenmesi gerekmektedir. Bu grup yenidoğanlarda aşılanmanın yararı yüksek olduğundan, aşılama atıkonmamalı ve ertelenmemelidir.

SYNFLORIX hiçbir koşulda intravasküler ya da intradermal uygulanamaz. SYNFLORIX 'in subkütan uygulanmasına dair herhangi bir veri mevcut değildir.

İğne ile enjeksiyona karşı bir psikojenik yanıt olarak aşılanmanın ardından, hatta aşılanma öncesinde senkop (bayılma) görülebilir. Bayılma sebebiyle oluşabilecek yaralanmaları önlemek için gerekli prosedürlerin hazır olması önemlidir.

Diğer intramusküler aşılar da olduğu gibi, trombositopeni veya herhangi bir koagülasyon bozukluğu olan hastalara SYNFLORIX uygulanmasında çok dikkatli olunmalıdır, çünkü bu kişilerde intramusküler uygulamayı takiben kanama gözlemlenebilir.

Difteri, tetanoz ve *Haemophilus influenzae* tip b'ye karşı bağışıklama için resmi tavsiyeler de izlenmelidir.

Herhangi bir aşıda olabileceği gibi, aşılananların hepsinde koruyucu bir bağışıklık yanıtı oluşmayabilir.

SYNFLORIX'in, aşının içeriğinde bulunmayan pnömokok serotiplerine karşı veya tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae*'ya karşı koruma sağladığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. SYNFLORIX diğer mikroorganizmalara karşı koruma sağlamaz.

Herhangi bir aşıda olduğu gibi, SYNFLORIX de aşılanan bütün bireyleri, aşının içeriğinde bulunan serotiplerin neden olduğu invazif pnömokok hastalığına, pnömoniye ve otitis media'ya karşı korumayabilir. Aşıdaki pnömokok serotiplerinin yol açtığı otitis media'ya karşı ve pnömoniye karşı korumanın , invazif hastalığa karşı sağlanan korumadan belirgin ölçüde daha düşük olması beklenmektedir. Aşıda bulunan *Streptococcus pneumoniae* serotipinden başka diğer birçok mikroorganizmaların da otitis media'ya ve pnömoniye yol açmasından dolayı bu hastalıklara karşı sağlanan toplam korumanın sınırlı olduğu düşünülmektedir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Klinik çalışmalarda SYNFLORIX aşıda bulunan tüm 10 serotipe karşı immün yanıt sağlanmıştır, fakat yanıtların büyüklükleri serotipler arasında değişmektedir. Serotipler 1 ve 5'e karşı fonksiyonel immün yanıt büyüklüğü tüm diğer aşı serotiplerine göre daha düşüktür. Serotipler 1 ve 5'e karşı bu daha düşük fonksiyonel immün yanıtın bu serotiplerin neden olduğu invazif hastalık, pnömoni veya otitis media 'ya karşı daha düşük etkinlikle sonuçlanıp sonuçlanmayacağı bilinmemektedir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

SYNFLORIX, 6 hafta ila 5 yaşındaki çocuklarda kullanım için endikedir. Aşılama serilerinde, çocukların yaşlarına uygun olan SYNFLORIX doz rejimi uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). 5 yaşın üzerindeki çocuklar için güvenlilik ve immünojenite verileri mevcut değildir.

İmmunosupresif tedavi kullanımı, genetik bozukluk, HIV enfeksiyonu veya diğer sebeplerle bağışıklık cevabı yetersiz çocuklarda, aşılamaya karşı antikor yanıtı zayıflatabilir.

SYNFLORIX için pnömokokal enfeksiyon riski yüksek olan çocuklarda (orak hücre hastalığı, konjenital ve edinilmiş dalak fonksiyonu bozukluğu, HIV enfeksiyonu, malignite, nefrotik sendrom) güvenirlilik ve immünojenite verileri henüz mevcut değildir. Yüksek riskli gruplarda aşılamaya bireysel olarak karar verilmelidir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

12-23 aylık çocuklarda SYNFLORIX'in iki dozundan sonra ortaya çıkan immün yanıt, infantlarda üç doz uygulandıktan sonra ortaya çıkan yanıtla benzerdir (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). 12-23 aylık çocuklarda iki doz uygulandıktan sonra yapılan bir rapel dozuna verilen immün yanıt henüz değerlendirilmemiştir fakat en uygun bireysel korumayı sağlamak için bir rapel doz gerekebilir.

Ancak, pnömokok hastalıkları (orak hücreli anemi, aspleni, HIV enfeksiyonu, kronik hastalık taşıyan çocuklar ve bağışıklığı baskılanmış olan çocuklar gibi) açısından yüksek risk taşıyan 12-23 aylık arasındaki çocuklardaki 2 dozluk rejim en uygun koruma sağlamak için yeterli olmayabilir. Bu çocuklarda, 23-valanlı pnömokok polisakkarit aşısı önerildiğinde 2 yaş ve üzerinde kullanılmalıdır. Konjuge pnömokok aşısı (SYNFLORIX) ile 23-valanlı pnömokok polisakkarit aşısı arasındaki zaman 8 haftadan kısa olmamalıdır. Pnömokok polisakkarit aşısının, ilk olarak SYNFLORIX uygulanmış çocuklarda pnömokok polisakkarit veya konjuge pnömokok aşının daha ileri dozlarına karşı bir düşük yanıt oluşturup oluşturmadığını gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Aşılama öncesi veya aşılama sonrası hemen sonra profilaktik amaçla antipiretik uygulanması, aşılama sonrası febril reaksiyonlarının yoğunluğu ve insidansını azaltır. Fakat verilere göre, profilaktik parasetamol kullanımı SYNFLORIX'e karşı bağışıklık cevabını azaltabilmektedir. Bu gözlemin klinik anlamlılığının yanısıra parasetamol dışındaki diğer antipiretiklerin SYNFLORIX immün yanıtı üzerine etkisi de bilinmemektedir.

Aşağıdaki durumlarda profilaktik antipiretik (ateş düşürücü) tıbbi ürünlerin kullanımı önerilmektedir:

- Tam hücreli boğmaca içeren aşılarla SYNFLORIX'in aynı anda uygulandığı çocuklarda febril reaksiyonların daha yüksek oranlarda görülmesinden dolayı (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).
- Önceden nöbet bozuklukları hikayesi veya febril nöbet hikayesi olan çocuklarda.

Antipiretik tedavisine lokal tedavi kılavuzlarına göre başlanmalıdır.

Primer Aşılama Döneminde 7V aşından 10V Aşıya Geçiş:

Farklı taşıyıcı protein içeren primer aşılama esnasında birbirleri arasında geçişine ait etkinlik, immünojenite ve güvenliği destekleyen bilimsel veri bulunmamaktadır.

Rapel Aşılama Döneminde 7V aşından 10V Aşıya Geçiş:

Rapel aşılama döneminde farklı taşıyıcı proteinler içeren aşılar ile aşılama konusunda yapılan karşılaştırmalı bir çalışma sonucunda, daha önce CRM197* temelli 7-valan aşı ile aşılanmış çocuklarda 7-valan aşı ile rapel sonrası elde edilen immünojenite yanıtlarının 10-valan aşı ile yapılan rapel sonrasına göre 6B, 9V, 14 ve 23F serotiplerinde daha üstün olduğu görülmüştür. Serotip 19F için 10-valan aşı ile yapılan rapel daha iyi sonuç verirken, serotip 4 ve 18C için iki aşı ile rapel sonrası ortaya çıkan yanıtlar eşdeğer düzeyde olmuştur. 7-valan aşı ile primer aşılama yapılmış çocuklarda 10-valan aşı ile rapel uygulama sonrası 10-valan aşıda yer alan ek 3 serotipe karşı geometrik ortalama antikor konsantrasyonları (GMC) rapel öncesi döneme oranla serotip 1 için 22.3 kat, serotip 5 için 14.8 kat, serotip 7F için 94.8 kat artmış bulunmuştur. Sonuç olarak aynı aşı ile rapel uygulamaya oranla farklı aşı ile rapel uygulama sonrası bazı serotiplerde alınan yanıt daha düşük olmakla beraber tüm ortak serotiplerde çocukların en az %97'si öngörülen eşik seropozitivite değerlerine ulaşmıştır. Ayrıca 7-valan aşı içeriğinde bulunmayan serotip 1 ve 5'e karşı 7-valan aşı ile primer uygulama sonrası 10-valan aşı ile rapel uygulanması ile çocukların %85'i öngörülen eşik seropozitivite değerlerine ulaşmış, serotip 7F için bu oran %95 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar 7-valan aşı ile primer uygulama sonrası 10-valan aşı ile rapel uygulamayı desteklemektedir.

SYNFLORIX'in 0.5 mL'lik tek dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; dozu nedeniyle sodyuma bağlı istenmeyen bir etki beklenmediğinden herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer aşılarla birlikte kullanım

SYNFLORIX monovalan aşılarından hepatit B aşısı (HBV), inaktif çocuk felci aşısı (IPV), *Haemophilus influenzae* tip b aşısı (Hib), suçiçeği aşısı (V), meningokokal serogrup C konjuge aşısı (CRM₁₉₇ ve TT konjugatları), meningokokal serogrup A, C, W-135 ve Y konjuge aşısı (TTkonjugat), oral çocuk felci aşısı (OPV) ve oral rotavirüs aşısı ile kombinasyon aşılarından (difteri-tetanoz-aselüler pertussis aşısı (DTPa), difteri-tetanoz-tam hücreli boğmaca aşısı (DTPw), DTPa-HBV-IPV/Hib, DTPw-HBV/Hib, kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı (MMR)) ile aynı anda uygulanabilir. Farklı enjekte edilebilir aşılar daima farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

Klinik çalışmalara göre aynı anda uygulanan aşıların bağışıklık cevapları ve güvenilirlik profilleri etkilenmemiştir, sadece inaktif poliovirüs tip 2 cevabı için çalışmalar arasında tutarsız sonuçlar (%78 ila %100 aralığında seroprotektif etki) gözlenmiştir. Buna ek olarak, meningokokal serogruplar A, C, W-135 ve Y aşısı (TT konjuge), önceden 3 doz Synflorix ile aşılanmış çocuklarda ikinci yaşta bir booster Synflorix dozu ile eş zamanlı uygulandığında; pnömokokal serotip (18 C) için daha düşük antikor geometrik ortalama konsantrasyonu (GMC) ve opsonofagositik tayin geometrik ortalama titresini (OPA GMT) gözlenmiştir. Eş zamanlı uygulamanın diğer dokuz pnömokokal serotip üzerinde bir etkisi yoktur. Hib-TT konjuge, difteri ve tetanoz antijenlerine karşı antikor cevabında artış gözlenmiştir. Bu gözlemlerin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Sistemik immunosupresif ilaçlar ile birlikte kullanım:

Diğer aşılarla olduğu gibi, immunosupresif tedavi alan hastalarda yeterli cevap elde edilemeyebilir.

Profilaktik antipiretik uygulaması ile birlikte kullanım:

Bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.

Diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanım:

Yukarıda belirtilen diğer aşılarla birlikte kullanımı haricinde diğer tıbbi ürünler ile etkileşimi konusunda ayrıca bir çalışma bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

SYNFLORIX'in yetişkinlerde kullanımı hedeflenmemiştir. İnsanlarda gebelik ve laktasyonda kullanımına ve hayvan üreme çalışmasına ilişkin veriler uygulanabilir değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

Gebelik dönemi

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

Laktasyon dönemi

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda 21120 doz SYNFLORIX 7166 sağlıklı bebekte ve 137 preterm infanтта primer aşılama da uygulanmıştır. 5848 çocuğa ve 116 preterm infanтта yaşamlarının 2. yılı içinde rapel SYNFLORIX dozu uygulanmıştır. Ayrıca, daha önce aşılanmamış 2-5 yaş arası 435 çocukta (285 kişiye 2 doz SYNFLORIX uygulanmıştır) güvenlilik değerlendirilmiştir. Tüm çalışmalarda, SYNFLORIX önerilen çocukluk aşılarıyla aynı anda uygulanmıştır.

Bebeklerde, primer aşılama dan sonra en sık gözlenen advers reaksiyonlar tüm dozların %37.1'i ve %50,8'inde sırasıyla enjeksiyon bölgesinde ağrı ve iritabilitedir. Rapel aşılama yı takiben, bu advers reaksiyonlar sırasıyla %50.3 ve %52.3 oranında görülmüştür. Bu reaksiyonların çoğu hafif ile orta şiddettedir ve etkileri uzun sürmez.

Primer aşılama takviminin sonraki dozlarında advers reaksiyon insidansı ve şiddetinde bir artış gözlenmemiştir.

12 aydan küçük infanտlar ve 12 aydan büyük çocuklarda, enjeksiyon bölgesinde ağrı dışında reaktöjenisite benzerdi. Enjeksiyon bölgesinde ağrı insidansı yaşla birlikte artmıştır: 12 aydan küçük infanտların %37'sinden fazlasında, 12 aydan büyük çocukların %60'dan fazlasında ağrı rapor edilmiştir.

Eş zamanlı olarak tam hücreli boğmaca aşısı uygulanan çocuklarda reaktöjenite daha yüksektir. Bir klinik çalışmada çocuklara DTPw içeren aşıyla eş zamanlı olarak, SYNFLORIX (N=603) veya 7-valanlı aşı (N=203) uygulanmıştır. İlk aşılama turundan sonra, SYNFLORIX uygulanan çocuklarda $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ve $> 39^{\circ}\text{C}$ ateşe sahip olanların oranı sırasıyla %86.1 ve %14.7 iken aynı oranlar 7-valan içeren aşı uygulananlarda yine sırasıyla %82.9 ve %11.6 olarak bildirilmiştir.

Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, her bir aşılama dan sonraki 4 gün içinde bildirilen lokal ve genel advers olayların insidansı, 7-valan içeren aşı ile aşılama sonrası görülenlerle aynı aralıktadır.

Tüm yaş grupları için aşılama dan kaynaklanabilecek olan advers reaksiyonlar (primer immünizasyon veya rapel doz sonrasında) görülme sıklığı açısından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır.

Sıklıkları aşağıdaki şekilde rapor edilmiştir :

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100 < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000 < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), izole bildirimler dahil

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her sıklık grubunda, istenmeyen etkiler ciddiyetin azalmasına göre sunulmuştur.

Klinik çalışma verileri

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (alerjik dermatit, atopik dermatit, egzema gibi)

Çok seyrek: Anjiyoödem

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıkları

Çok yaygın: İritabilite

Seyrek: Anormal ağlama

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş dönmesi

Seyrek: Konvülsiyonlar (febril konvülsiyonlar dahil)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Prematüre infantlarda apne (gebeliğin 28. haftasından önce doğan) (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: İshal, kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Seyrek: Döküntü, ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Ağrı, kızarıklık, enjeksiyon bölgesinde şişme, ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektal (2 yaşından küçüklerde)

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde sertleşme gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, ateş $>39^{\circ}\text{C}$ rektal (2 yaşından küçüklerde), ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektal (2-5 yaş arası)

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde hematoma, hemoraji ve nodül gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Ek olarak primer serilerin rapel doz uygulaması ve/veya yakalama (catch-up) dozu uygulamasının ardından aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar rapor edilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı (2 – 5 yaş arası)

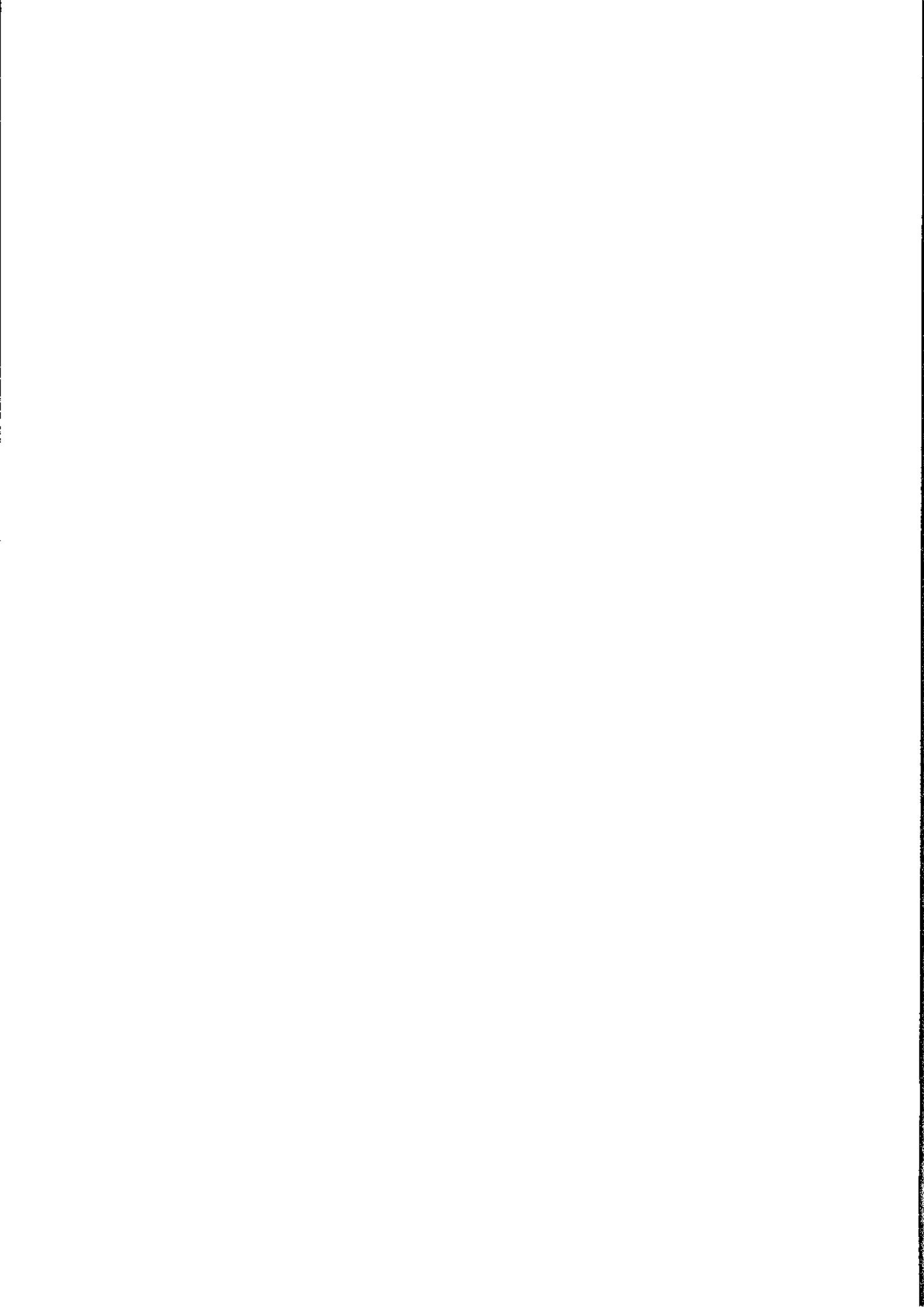
Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Bulantı (2 – 5 yaş arası)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ rektal (2 – 5 yaş arası)

Yaygın olmayan: Prurit gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, ateş $>40^{\circ}\text{C}$ rektal (2 yaşından küçüklerde), ateş $>39^{\circ}\text{C}$ rektal (2-5 yaş arası), enjeksiyon yapılan uzvun, bazı durumlarda yandaki eklem de dahil olacak şekilde yaygın olarak şişmesi



Rapel doz uygulamasının ardından, 12 aydan büyük çocuklarda döküntü (yaygın olmayan) ve anormal ağlama (yaygın olmayan) gibi enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olması ihtimali SYNFLORIX'in primer serileri sırasında infantlarda görülen oranlarla karşılaştırıldığında daha yüksektir.

Pazarlama sonrası veriler

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaksi

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Hipotonik- hiporesponsif episod

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası rapor edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Pnömonokokal aşılar

ATC kodu: J07AL2

Epidemiyolojik veriler

Aşıda bulunan 10 pnömokokal serotip, 5 yaşın altındaki çocuklarda invazif pnömokokal hastalıklarda yaklaşık %56 ila %90'ını kapsayan Avrupa'daki major hastalık etkeni serotipleri temsil etmektedir. Bu yaş grubunda, 1, 5 ve 7F serotipleri incelenen ülkelere ve incelenen zaman aralıklarına göre invazif pnömokok hastalıklarının %3.3 ile %24.1'ini oluşturur.

Tüm dünyada farklı etiyolojilere bağlı pnömoni çocukluk morbiditesi ve mortalitesinin önde gelen sebeplerindendir. Prospektif çalışmalara dayanılarak *Streptococcus pneumoniae*'nin bakteriyel pnömoni vakalarının %30-50'sinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.

Akut otitis media (AOM) farklı etiyolojilerle yaygın bir çocukluk hastalığıdır. AOM'nin klinik evrelerinin en az %60-70'inden bakterilerin sorumlu olduğuna inanılmaktadır. *Streptococcus pneumoniae* ve tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (NTHi) bütün dünyada bakteriyel akut otitis medianın en yaygın nedenleridir.

1. Invazif pnömokokal hastalık (sepsis, menenjit, bakteriyemik pnömoni ve bakteremi dahil)

İmmunolojik açıdan en az 7-valanalanlı konjuge pnömokok aşısı ile eşit etkinlik (non-inferiority)

SYNFLORIX'in invazif pnömokokal hastalığa (IPD) karşı koruyucu etkinliği henüz incelenmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerildiği üzere, invazif pnömokokal hastalığa karşı potansiyel etkinlik değerlendirmesi SYNFLORIX ve daha önce koruyucu etkinliği değerlendirilmiş olan diğer pnömokok konjuge aşısı (7-valan içeren konjuge pnömokok aşısı) ile ortak bulunan yedi serotipe karşı immün yanıtların

karşılaştırılmasına dayanır. SYNFLORIX içeriğinde bulunan ilave üç serotipe immün yanıt ayrıca değerlendirilmiştir.

7-valanlı konjuge pnömokok aşısı ile yapılan birebir karşılaştırmalı çalışmalarda, SYNFLORIX'e verilen immün yanıtın eşit etkinliği ELISA ile ölçülmüş ve 6B ile 23F dışındaki bütün serotipler için gösterilmiştir (gruplar arasındaki farklılığın %96.5 CI [güven aralığının] üst sınırı >%10) (Tablo 1). 6B ve 23F serotipleri için 2, 3 ve 4. aylarda aşılardan sonra infanların sırasıyla %65.9 ve %81.4'ü SYNFLORIX'in üçüncü dozundan bir ay sonraki antikor eşikine (0.20 mikrogram/mL) ulaşırken 7-valanlı konjuge pnömokok aşısının üç dozu sonrasında bu oranlar sırasıyla %79.0 ve %94.1 bulunmuştur. Çift-kör, randomize bir klinik çalışmada SYNFLORIX'in serotip 6B'nin sebep olduğu IPD'ye karşı etkili olduğu gözlemlendiğinden (Tablo 2) bu farklılıkların klinik anlamı net değildir.

SYNFLORIX için invazif pnömokokal hastalığa (IPD) karşı etkinlik, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan immünolojik kriterler baz alınarak değerlendirilmiştir.

SYNFLORIX'in 5 yaşın altındaki aşılardan önce çocuklarda IPD üzerindeki doğrudan etkisi, ruhsatlı 7-valanlı pnömokokal konjuge aşısının vaka kontrollü bir çalışmada serotipe özgü etkinliği, karşılaştırma için ≥ 0.2 mikrogram/mL (ELISA) ve ≥ 8 (OPA) % cevapları baz alınarak SYNFLORIX ile aydınlatılan 7-valanlı pnömokokal konjugat aşısı bağli serotipe özgü immün cevaplar ve her aşının bağli oranları ve bağimsız ülkelerde bir IPD sebebi olarak aşısı bağli serotipler dikkate alınarak değerlendirilir.

SYNFLORIX'in IPD üzerindeki doğrudan etkisi Avrupa ülkeleri arasında değişkenlik gösterir ve aşısındaki serotiplerin sebep olduğu IPD oranına bağli olarak %56 ile %88 aralığında olacağı tahmin edilir.

SYNFLORIX içeriğindeki ilave üç serotip (1, 5 ve 7F) için eşik değerlere ulaşan aşılardan önceki yüzdesi sırasıyla %97.3, %99.0 ve %99.5'tir ve bu değerler en az ortak 7 serotipe karşı 7-valanlı konjuge pnömokok aşısının yanıtı (%95.8) kadar iyidir.

Tablo 1: 3. dozdan bir ay sonra antikor konsantrasyonlarının ≥ 0.20 mikrogram/mL olduğu kişilerin yüzdeleri bakımından 7-valanlı aşı ile SYNFLORIX arasında yapılan karşılaştırmalı analiz

Antikor	SYNFLORIX		7-valanlı aşı		$\geq 0.20 \mu\text{g/mL}$ olanların %'lerindeki farklılık (7-valanlı aşı eksi SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	%96.5 CI	
Anti-4	1106	97.1	373	100	2.89	1.71	4.16
Anti-6B	1100	65.9	372	79.0	13.12	7.53	18.28
Anti-9V	1103	98.1	374	99.5	1.37	-0.28	2.56
Anti-14	1100	99.5	374	99.5	-0.08	-1.66	0.71
Anti-18C	1102	96.0	374	98.9	2.92	0.88	4.57
Anti-19F	1104	95.4	375	99.2	3.83	1.87	5.50
Anti-23F	1102	81.4	374	94.1	12.72	8.89	16.13

Ortak olan 7 serotipe karşı SYNFLORIX tarafından ortaya çıkarılan post-primer antikor geometrik ortalama konsantrasyonları (GOK), 7-valanlı içeren konjuge pnömokok aşısı tarafından ortaya çıkarılanlardan daha düşüktür. Rapel öncesi GOK değerleri (son primer dozdan 8-12 ay sonra) genel olarak her iki aşı için de benzer bulunmuştur. Rapel dozundan

sonra ise SYNFLORIX tarafından ortaya çıkarılan GOK değerleri ortak serotiplerin çoğu için 7-valan içeren konjuge pnömokok aşısından daha düşük bulunmuştur.

Aynı çalışmada, SYNFLORIX'in aşidaki bütün serotipler için fonksiyonel antikorlar oluşturduğu gösterilmiştir. Ortak olan bu 7 serotipin her biri için SYNFLORIX ile aşılananların %87.7-100'ü ve 7-valan içeren konjuge pnömokok aşısı ile aşılananların da %92.1-100'ü üçüncü dozdan bir ay sonra ≥ 8 değerinde bir OPA titresine ulaşmıştır. OPA titresini ≥ 8 olan kişilerin yüzdesi bakımından her iki aşı arasındaki farklılık 6B ve 23F de dahil olmak üzere ortak bütün serotipler için $< 5\%$ 'tir. SYNFLORIX tarafından ortaya çıkarılan post-primer ve post-rapele OPA antikor geometrik ortalama titreleri (GOT), 19F serotipi haricindeki paylaşılan 7 serotip için 7-valanlı konjuge pnömokok aşısının ortaya çıkardıklarından daha düşüktür.

SYNFLORIX ile aşılananlardan 1, 5 ve 7F serotipleri için ≥ 8 'lik bir OPA titresine ulaşanların yüzdeleri primer aşılama turundan sonra sırasıyla %65.7, %90.9 ve %99.6 olurken rapel dozu sonrasında %91.0, %96.3 ve %100 olmuştur. Serotip 1 ve 5 için OPA yanıtları, diğer serotiplerin her biri için verilen yanıtlardan daha düşüktür. Koruyucu etkinliği açısından bu bulguların etkisi bilinmemektedir. 7F serotipine verilen yanıt, her iki aşıda da ortak olan yedi serotiple aynı aralıktadır.

Yaşamın ikinci yılında dördüncü bir dozun (rapele) uygulanması, aşıda bulunan 10 serotip için ELISA ve OPA ile ölçüldüğü üzere anamnestic bir antikor yanıtı ortaya çıkarmıştır ki bu da üç dozluk birincil uygulamanın ardından bir bağışıklık hafızasının indüklendiğini gösterir.

SYNFLORIX'in aşı ile ilgili serotiplerden 6A ve 19A'ya karşı bir bağışıklık cevabını tetiklediği gösterilmiştir. Aşı ile alakalı bu serotipler için rapel dozdan bir ay sonra GOK'larda rapel doz öncesi konsantrasyonlara göre sırasıyla 5.5 ve 6.1 katlık yükselme gözlenmiştir. OPA ile ölçülen GOK'lar açısından, rapel doz öncesi konsantrasyonlar ile karşılaştırıldığında sırasıyla 6.7 ve 6.1 kat artış görülmüştür.

Bir klinik çalışmada IPD'ye karşı koruyucu etkinlik

Finlandiya'da yapılan geniş kapsamlı çift-kör, küme-randomize, kontrollü bir faz III/IV klinik çalışmasında (FinIP), çalışmaya kayıt olduklarında 7 aylıktan küçük 30528 infant ve yaşı 7 ay ile 18 ay arasında olan 15449 çocuk invaziv hastalık için sırasıyla ortalama 25 ve 28 ay boyunca takip edilmişler ve etkinlik analizine dahil edilmişlerdir. Çocuklar 78 çalışma kümesine kayıt edilmiştir. Kümeler 2 infant aşılama programına göre SYNFLORIX (52 küme) veya kontrol olarak hepatit aşısı (26 küme) uygulanmak üzere 4 gruba randomize edilmiştir (2-doz veya 3-dozluk primer takvim ardından bir rapel doz: 2+1 veya 3+1 takvimi).

Kayıt olduklarında 7 aydan küçük olan infant grubunda etkinlik

2+1 veya 3+1 takvimine göre (bkz. Tablo 2) SYNFLORIX verilen infantlarda aşının pnömokok serotiplerinin sebep olduğu ve kültür yoluyla teyit edilmiş IPD'den korumada aşının etkinliği (VE) gösterilmiştir.

Tablo 2: Aşı serotipi IPD vakalarının sayısı ve en az bir aşı dozu alan kayıt esnasında 7 aydan küçük infantlarda aşının etkinliği (tümüyle aşılanmış infant grubu)

IPD Tipi	IPD Vakalarının Sayısı			VE (%95 CI)	
	SYNFLORIX 3+1 programı (N=10273)	SYNFLORIX 3+1 programı (N=10054)	Kontrol (HBV) ⁽²⁾ N=10201	<u>3+1 Programı</u>	<u>2+1 programı</u>
Aşı serotipi IPD ⁽¹⁾	0	1	12	%100 ⁽³⁾ (82.8; 100)	%91.8 ⁽⁴⁾ (58.3; 99.6)
Serotip 6B IPD	0	0	5	%100 (54.9; 100)	%100 (54.5; 100)
Serotip 14 IPD	0	0	4	%100 (39.6; 100)	%100 (43.3; 100)

IPD invazif pnömokokal hastalık

VE Aşının etkinliği

N her gruptaki olgu sayısı

CI Güven Aralığı

(1) Serotip 6B ve 14'den ayrı olarak, kültür ile teyit edilmiş aşı serotipi IPD vakaları 7F (SYNFLORIX 2+1 kümesinde 1 vaka), 18C, 19F ve 23F'yi (her kontrol kümesinde 1 vaka) içerir.

(2) 2 grup infant kontrol kümesi havuza alınmıştır.

(3) p-değeri<0.0001

(4) p-değeri=0.0009

Genelde kültür ile teyit edilmiş herhangi bir serotipin sebep olduğu IPDye karşı gözlenen VE 3+1 takvimi için %100 (%95 CI, %85.6 – 100, 14 vakaya karşılık 0 vaka), 2+1 takvimi için %85.8 (%95 CI, %49.1 – 97.8, 14 vakaya karşılık 2 vaka) ve primer aşılama takviminden bağımsız olarak %93.0 (%95 CI, %74.9 – 98.9; 14 vakaya karşılık 2 vaka) olmuştur.

Yakalama (catch-up) immünizasyonunun ardından etkinlik

Yakalama gruplarında, ilk doz uygulandığında yaşı 7-11 ay aralığında olan çocuklara 2-doz primer ardından 1 rapel doz takvimine göre SYNFLORIX veya hepatit b ve ilk dozu aldığı anda yaşı 12-18 ay aralığında olan çocuklara ya 2 doz SYNFLORIX ya da 2 doz hepatit A aşısı uygulanmıştır.

Yakalama gruplarındaki 15449 çocuk arasında, SYNFLORIX gruplarında kültür ile teyit edilmiş hiçbir IPD vakası olmazken, kontrol gruplarında 7 IPD (7-11 ay grubunda serotip 7F ve 14 ve 12-18 ay grubunda serotipler 3, 4, 6B, 15C ve 19F) vakası gözlenmiştir.

Pazarlama sonrası izlem esnasında IPD'ye karşı koruyucu etkinlik

Quebec, Kanada'da 7-valanlı konjuge pnömokok aşısının 4.5 yıl kullanılmasının ardından, SYNFLORIX infant immünizasyon programına (6 aydan küçük bebeklerde 2 primer doz ve 12. ayda rapel doz) dahil edilmiştir. SYNFLORIX'in dahil edilmesinin ardından yapılan ve aşıya uygun yaş aralığının %90 oranında kapsadığı 1.5 yıllık izlem çalışmasına bakıldığında, aşı serotipi IPD insidansında (genellikle serotip 7F hastalığındaki değişimlere bağlı) bir azalma görülürken buna bağlı olarak aşının serotipi olmayan IPD insidanslarında bir artış gözlenmemiştir. Bu da hedef yaş grubunda daha önceki dönemlerde rapor edilen insidans ile karşılaştırıldığında genel olarak bir düşüşe sebep olmuştur.

2. Pnömoni

Pnömoniye karşı etkililik, Latin Amerika'da yürütülmüş olan büyük ölçekli, randomize, çift-kör bir klinik çalışma ile değerlendirilmiştir (Clinical Otitis Media and Pneumonia Study (Klinik Otitisi Media ve Pnömoni Çalışması) – COMPAS). 23,738 sağlıklı bebeğe 2, 4 ve 6 aylık iken Synflorix veya kontrol aşısı olarak hepatit B aşısı uygulandıktan sonra 15 ila 18 aylık olduklarında da sırası ile Synflorix ve hepatit A aşısı ile rapel yapılmıştır. ATP kohortunda 3ncü doz sonrası 2nci haftadan itibaren ortalama takip süresi ara analizler (IA) için 23 ay (0 ila 34 ay arasında değişmektedir) ve çalışmanın sonuç analizleri için 30 aydır (0 ila 44 ay arasında değişmektedir). IA analizinin sonunda ve çalışma sonu ATP takip döneminde ortalama yaş sırası ile 29 ay (4 ila 41 ay arasında değişmektedir) ve 36 aydır (4 ila 51 ay arasında değişmektedir). Her iki anaizde de ATP kohortunda rapel dozunu alan bireylerin oranı %92,3 olmuştur.

Üçüncü aşının uygulanmasından sonraki ikinci haftadan başlayarak ortaya çıkan olası bakteriyel Toplum Kökenli Pnömoni (TKP) ilk atağına karşı Synflorix'in etkililiği, ara analizlerde (olay temelli; birincil amaç) ATP kohortunda (P değeri ≤ 0.002) gösterilmiştir.

Olası bakteriyel TKP (O-TKP) göğüs X-ray'da alveolar konsolidasyon/plevral efüzyon görülmesi ile radyolojik olarak, veya alveolar infiltratları olmayan fakat C reaktif proteini (CRP) ≥ 40 mg/L olması ile konfirme olan TKP vakaları olarak tanımlanmaktadır.

Ara analizlerde O-TKP'ye karşı görülen aşı etkililiği aşağıda gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: 3 doz SYNFLORIX veya bir kontrol aşısından sonra bakteriyel olması muhtemel CAP^(*)lı olguların sayısı ve yüzde oranı ve aşının etkinliği (etkinlik için ATP grubu)

Synflorix N=10295		Kontrol aşısı N=10201		Aşının etkinliği
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	%2.3	304	%3.0	%22.0 (%95 CI: 7.7; 34.2)

N her gruptaki olgu sayısı

n üçüncü dozun uygulanmasından 2 hafta sonrasında başlayıp herhangi bir zamanda bakteriyel olması muhtemel CAP'ın ilk atağını rapor eden olguların sayısı

CI güven aralığı

* Primer amacın final analizi – 38 aylık gözlem dönemi

Ara analizlerde (ATP kohortu) alveolar konsolidasyon veya plevral efüzyon ile birlikte olan TKP ilk atağına (K-TKP, DSÖ tanımlaması) karşı aşı etkililiği %25,7 (%95 GA: 8,4; 39,6) ve X-ray'e başvuru klinik olarak şüpheli TKP ilk atağına karşı ise %6,7'dir (%95 GA: 0,7; 12,3).

Çalışma sonu analizlerinde (ATP kohortu), aşı etkililiği (ilk atak) O-TKP için %18,2 (%95 GA: 4,1; 30,3), K-TKP'ye karşı %22,4 (%95 GA: 5,7; 36,1) ve X ray'e başvuru klinik olarak şüpheli TKP için %7,3'dür (%95 GA: 1,6; 12,6). Etkililik, aşı serotiplerine bağlı olan bakteriyemik pnömokokal pnömoni veya ampiyeme karşı %100'dü (%95 GA: 41,9; 100,0). Rapel dozu öncesi ve sonrasında O-TKP'ye karşı koruyuculuk sırası ile %13,6 (%95 GA: -11,3; 33,0) ve %21,7'dir (%95 GA: 3,4; 36,5). K-TKP için ise %15,1 (%95 GA: -15,5; 37,6) ve %26,3'dür (%95 GA: 4,4; 43,2).

< 36 ay olan çocuklarda O-TKP ve K-TKP'deki azalma daha belirgindi (aşı etkililiği sırası ile %20,6 (%95 GA: 6,5; 32,6) ve %24,4 idi (%95 GA: 7,4; 38,0). >36 aylık çocuklardaki aşı etkililik sonuçları korumanın azaldığını düşündürmektedir. O-TKP ve K-TKP'ye karşı korumanın devamlılığı 36 aylıktan sonra sağlanamamaktadır.

Latin Amerika'da yapılan COMPAS çalışmasının sonuçları, farklı coğrafik bölgelerdeki pnömoni epidemiyolojisinde görülebilecek olan olası farklılıklardan dolayı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

3. Akut Otitis Media (AOM)

Çek Cumhuriyeti ve Slovakya'da yürütülen geniş, randomize, çift-kör Pnömonokok Otitis Media Etkinlik Çalışmasında (POET), 4968 infanta SYNFLORIX'in 10 serotipini (etkinliği gösterilmemiş olan serotip 3 ile birlikte) içeren 11-valan araştırma aşısı (11Pn-PD) veya bir kontrol aşısı (hepatit A aşısı) 3, 4, 5 ve 12-15 aylık aşılama programına göre uygulanmıştır.

Aşı-serotipi AOM ataklarının ilk kez ortaya çıkmasına karşı 11Pn-PD aşısının etkinliği %52.6 (%95CI: 35.0; 65.5) bulunmuştur. İlk AOM atağına karşı serotip spesifik etkinlik serotip 6B (%86.5, %95 CI: 54.9; 96.0), 14 (%94.8, %95 CI: 61.0; 99.3), 19F (%43.3, %95 CI:6.3; 65.4) ve 23F (%70.8, %95 CI: 20.8; 89.2) için gösterilmiştir. Aşının diğer serotipleri için AOM vakalarının sayısı herhangi bir etkinlik çıkarımı yapabilmek için çok kısıtlıdır. Herhangi bir pnömonokok serotipinden kaynaklanan bütün AOM ataklarına karşı etkinlik %51.5'tir (%95 CI: 36.8; 62.9). Bu çalışmada, aşıda bulunmayan serotiplerden veya diğer patojenlerden kaynaklanan AOM insidansında herhangi bir artış görülmemiştir. Etiyolojic bakılmaksızın otitis media'nın klinik ataklarından herhangi birisine karşı öngörülen aşı etkinliği %33.6 bulunmuştur (%95 CI: 20.8; 44.3).

SYNFLORIX'in fonksiyonel aşı yanıtı (OPA) ile POET'de kullanılan 11-valanlı formülasyonun immünolojik bağlantıları baz alındığında SYNFLORIX'in pnömonokok AOM'a karşı benzer bir koruyucu etkinlik sağlaması beklenmektedir.

4. İlave immünojenite verileri

6 hafta ile 6 aylık arası bebeklerde

3-dozluk primer program

Avrupa, Şili ve Filipinler'de yapılan toplam sekiz çalışmada, farklı aşı programlarına göre (6-10-14 hafta, 2-3-4, 3-4-5 veya 2-4-6 ay) göre üç doz primer seri sonrası SYNFLORIX'in immünojenitesi değerlendirilmiştir (N=3089). Altı klinik çalışmada 1976 hastaya dördüncü bir doz (rapel) daha uygulanmıştır. Genel olarak, her ne kadar 2-4-6. aylarda uygulanan rejimde daha yüksek immün yanıtlar alınsa da çeşitli rejimlerde benzer bir aşı yanıtı gözlenmiştir.

2-dozluk primer program

3 dozluk primer programa ek olarak SYNFLORIX immünojenisitesi, 6 aydan küçük bebeklerde 2 dozluk primer aşılama programını takiben iki klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

İlk çalışmada, bir post-hoc analizde, ikinci SYNFLORIX dozundan iki ay sonraki immünojenisite 7-valanlı konjuge pnömonokok aşısı ile karşılaştırılmış ve $\geq 0.2 \mu\text{g/ml}$ ELISA

antikor konsantrasyonuna sahip kişilerin oranının serotip 6B (Synflorix için %64.1 ve 7-valanlı konjuge pnömokok aşısı için %30.7) ve 18C (SYNFLORIX için %87.1 ve 7-valanlı konjuge pnömokok aşısı için %97.6) dışında her iki aşıda ortak olan serotiplerin her biri için aynı aralıkta olduğu görülmüştür. SYNFLORIX grubunda yanıtları daha yüksek (6B) veya daha düşük (4, 9V ve 18C) olan bazı serotipler dışında, her iki grupta da antikor GOK'ları benzerdi. Benzer şekilde, 2. doz uygulamasından iki ay sonra OPA GOT'ler ve OPA titreleri ≥ 8 değerine ulaşan kişi yüzdesi, SYNFLORIX grubunda yanıtların daha yüksek olduğu 6B ve 19F haricinde, her iki aşı için de ortak olan serotiplerin her biri için aynı aralıkta idi.

İkinci çalışmada, iki veya üç doz SYNFLORIX uygulamasından sonraki immünojenisite karşılaştırılmıştır. Her ne kadar iki grup arasında $\geq 0.20 \mu\text{g/mL}$ (ELISA) antikor konsantrasyonuna sahip kişi yüzdesi bakımından anlamlı bir farklılık olmasa da, serotip 6B ve 23F bakımından kişi yüzdesi diğer serotiplere göre daha düşüktü (Tablo 4 ve Tablo 5). Serotip 6B, 18C ve 23F için 2 primer doz uygulanan kişilerde ≥ 8 OPA titresine sahip kişi yüzdesi, 3 primer doz uygulanan kişilere kıyasla daha düşüktü (2 doz programı için sırasıyla %74.4, %82.8, %86.3 ve 3 doz programı için sırasıyla %88.9, %96.2, %97.7). Genelde, 11. ayda verilen rapel doza kadar immün yanıtın süreklilik oranı, 2 primer doz uygulanan kişilerde daha düşüktü. Her iki programda da, her bir serotip için immünolojik yanıt başlangıcına işaret eden bir rapel yanıt gözlenmiştir (Tablo 4 ve Tablo 5). Rapel doz uygulamasından sonra, 2 doz programında serotip 5 (%87.2 - 3 primer doz uygulanan kişiler için %97.5) ve 6B (%81.1'e karşı %90.3) için ≥ 8 OPA titresine sahip kişi yüzdesinin düşük olduğu ancak diğer tüm yanıtların benzer olduğu görülmüştür.

Tablo 4: Primer aşılardan bir ay sonra ve rapel doz uygulamasından bir ay sonra, 2 primer doz uygulanan, $\geq 0.20 \mu\text{g/mL}$ antikor konsantrasyonuna sahip kişi yüzdesi

Antikor	$\geq 0.20 \mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Primer sonrası			Rapel sonrası		
	%	95% CI		%	95% CI	
Anti-1	97.4	93.4	99.3	99.4	96.5	100
Anti-4	98.0	94.4	99.6	100	97.6	100
Anti-5	96.1	91.6	98.5	100	97.6	100
Anti-6B	55.7	47.3	63.8	88.5	82.4	93.0
Anti-7F	96.7	92.5	98.9	100	97.7	100
Anti-9V	93.4	88.2	96.8	99.4	96.5	100
Anti-14	96.1	91.6	98.5	99.4	96.5	100
Anti-18C	96.1	91.6	98.5	100	97.7	100
Anti-19F	92.8	87.4	96.3	96.2	91.8	98.6
Anti-23F	69.3	61.3	76.5	96.1	91.7	98.6

Tablo 5: Primer aşılardan bir ay sonra ve rapel doz uygulamasından bir ay sonra, 3 primer doz uygulanan, $\geq 0.20 \mu\text{g/ml}$ antikor konsantrasyonuna sahip kişi yüzdesi

Antikor	$\geq 0.20 \mu\text{g/mL}$ (ELISA)					
	Primer sonrası			Rapel sonrası		
	%	95% CI		%	95%CI	
Anti-1	98.7	95.3	99.8	100	97.5	100
Anti-4	99.3	96.4	100	100	97.5	100
Anti-5	100	97.6	100	100	97.5	100
Anti-6B	63.1	54.8	70.8	96.6	92.2	98.9
Anti-7F	99.3	96.4	100	100	97.5	100
Anti-9V	99.3	96.4	100	100	97.5	100
Anti-14	100	97.6	100	98.6	95.2	99.8
Anti-18C	99.3	96.4	100	99.3	96.3	100
Anti-19F	96.1	91.6	98.5	98.0	94.2	99.6
Anti-23F	77.6	70.2	84.0	95.9	91.3	98.5

İkinci çalışmanın izlem aşamasında, 2 primer doz serisi ardından da bir rapel doz uygulanan bebeklerde 36-46 aylıkken antikor varlığı gösterilmiştir; bunların en az %83.7'si aşı serotipleri için seropozitif kalmıştır. 3 primer doz ve ardından bir rapel doz uygulanan kişilerin en az %96.5'i aşı serotipleri bakımından seropozitif kalmıştır. Yaşamlarının 4. yılında bir test dozu olarak uygulanan tek doz Synflorix, 2 doz ve 3 dozluk primer aşılama yapılan kişilerde değerlendirme dozundan 7-10 gün sonra ölçüldüğünde benzer ELISA antikor GOK'ları vermiştir. Bu düzeyler, primer doz uygulanmayan kişilerde test dozundan sonra görülen düzeylerden daha yüksekti. Aşılama öncesinden aşılama sonrasına kadar ELISA antikor GOK'ları ve OPA GOT'lerindeki artış oranı, 2 primer doz uygulanan kişiler ve 3 primer doz uygulanan kişiler arasında benzer olmuştur. Bu sonuçlar, tüm aşı serotipleri için primer doz uygulanan kişilerde immünolojik belleğin göstergesidir.

2 primer doz aşılama programının ardından gözlenen daha düşük primer doz ve rapel doz sonrası immün yanıtların klinik sonuçları bilinmemektedir.

Daha önce aşılanmamış büyük bebekler ve çocuklar

Daha önce aşı uygulanmamış yaş büyük çocuklardaki immün yanıtlar iki klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Klinik bir çalışmada, 7-11 aylık, 12-13 aylık ve 2-5 yaş arası çocuklarda aşılama değerlendirilmiştir. 7-11 aylık grupta, çocuklara 2 primer dozun ardından 2 yaşında bir rapel doz uygulanmıştır. Bu yaş grubunda rapel SYNFLORIX dozunun ardından görülen immün yanıtlar, 6 aylıktan küçükken 3 primer doz uygulanan bebeklerde rapel dozun ardından görülen yanıtlara benzer olmuştur.

12-13 aylık çocuklarda 2 doz SYNFLORIX uygulanmasının ardından ortaya çıkan immün yanıt, 12-23 aylık çocuklarda yanıtların daha yüksek olduğu 18C ve 19F hariç, bebeklerde üç dozdan sonra oluşan yanıtla benzer olmuştur. 12-23 aylık çocuklarda iki doz uygulamanın ardından bir rapel doz ihtiyacı gösterilmemiştir.

1 doz SYNFLORIX uygulanan 2 ila 5 yaş grubundaki çocuklarda ELISA antikor GOK değeri 10 aşı serotipinin altısında, bebeklerde 3 dozluk programı takiben elde edilene benzer olurken 10 aşı serotipinin dördünde (serotip 1, 5, 14 ve 23F) bebeklerde 3 dozluk programı takiben elde edilenden daha düşüktü. OPA GOT değerleri serotip 5 dışında, bebeklerde 3 dozluk primer programa kıyasla tek dozdan sonra daha yüksekti veya benzerdi.

İkinci klinik çalışma, 36-46 aylar arasında başlayarak iki ay arayla uygulanan 2 dozun, 3 doz primer aşılama uygulamasından bir ay sonra gözlenene kıyasla, her bir aşı serotipi için daha yüksek ELISA antikor GOK değeri ve OPA GOT değerleri ile sonuçlandığını göstermiştir. Her bir aşı serotipi için ELISA antikor konsantrasyonu $\geq 0.20\mu\text{g/mL}$ veya OPA titresini ≥ 8 olan kişilerin oranı, 3 primer doz uygulanan infantlara kıyasla yakalama grubunda benzer veya daha yüksektir.

Bebeklerde primer aşılama ve rapel dozun uygulanmasının ya da daha büyük çocuklarda iki doz primer aşılamanın ardından, antikorların uzun dönem varlığı araştırılmamıştır.

Klinik bir çalışmada; 7-valanlı konjuge pnömokok aşısının 3 primer dozu uygulanan iki yaşındaki çocuklara, SYNFLORIX'in güvenli bir şekilde rapel doz olarak uygulanabileceği gösterilmiştir. Bu çalışma; 7 ortak serotipe karşı oluşan immün yanıtın, 7-valanlı konjuge pnömokok aşısının bir rapel dozu ile oluşturulan yanıtı benzer olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte; primer aşılama olarak 7-valanlı konjuge pnömokok aşısı uygulanan çocuklar, SYNFLORIX'in (1, 5, 7F) içerdiği ek serotiplere karşı bağışıklık kazanmayacaktır. Bu sebeple; tek bir doz SYNFLORIX uygulanmasının ardından, bu yaş grubu çocuklarda bu üç serotip sebebiyle görülen otitis media ve invazif pnömokok hastalığına karşı koruma derecesi ve süresi tahmin edilememektedir.

5. Preterm bebeklerde immünojenisite verileri

Çok erken (gebeliğin 27-30. haftası) (N=42), erken (gebeliğin 31-36. haftası) (N=82) ve tam zamanında (gebelik süresi > 36 hafta) (N=132) doğan bebeklerde SYNFLORIX'in immünojenisitesi, 2, 4, 6. aylarda 3 dozluk primer aşılamanın ardından değerlendirilmiştir. 15-18. aylarda dördüncü bir dozun (rapel doz) uygulanmasının ardından immünojenisite, 44 çok erken, 69 erken ve 127 tam zamanında doğan bebekte değerlendirilmiştir.

Primer aşılamadan bir ay sonra (yani, üçüncü dozun ardından); kişilerin en az %92.7'sinde $\geq 0.2\mu\text{g/ml}$ ELISA antikor konsantrasyonlarına ve en az %81.7'sinde de, serotip 1 (≥ 8 OPA titresine sahip en az %58.8) hariç, tüm aşı serotipleri için ≥ 8 OPA titresine erişilmiştir. Çok erken doğan bebeklerde serotip 4, 5 ve 9V ve erken doğan bebeklerde serotip 9V için daha düşük antikor GOK'ları ve çok erken doğan bebeklerde serotip 5 için daha düşük OPA GOT'leri hariç, tüm bebeklerde benzer antikor GOK'ları ve OPA GOT'leri gözlenmiştir. Bu farklılıkların klinik önemi tam olarak bilinmemektedir.

İmmünolojik belleğin göstergesi olarak, tüm serotipler için, rapel dozun uygulanmasından bir ay sonra ELISA antikor GOK'ları ve OPA GOT'lerinde artış görülmüştür. Çok erken doğan bebeklerde serotip 5 için daha düşük bir OPA GOT değerleri hariç, tüm bebeklerde benzer antikor GOK'ları ve OPA GOT'leri görülmüştür. Genel olarak, kişilerin en az %97.6'sında $\geq 0.2\mu\text{g/ml}$ ELISA antikor konsantrasyonuna ve en az %91.9'unda da tüm aşı serotipleri için ≥ 8 OPA titrelerine erişilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tek ve tekrarlanan doz toksisitesinin geleneksel çalışmalara dayanarak, SYNFLORIX için temsili 11-valan aşı formülasyonu ile çalışmalar göstermiştir ki insanlar için hiçbir özel risk/tehlike içermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

Adsorbanlar için, bölüm 2'ye bakınız.

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürüne ait geçimlilik çalışmaları olmadığından diğer tıbbi ürünlerle karıştırılarak kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

2 °C - 8 °C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız.
Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.
Ambalajında, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpası (kauçuk butil) olan, kullanıma hazır enjektör içinde (Tip I cam) 0.5 mL süspansiyon bulunan, iğneli, tekli, ve 10'lu ambalajlar halinde sunulmaktadır.

Tüm ambalajlar piyasaya sunulmayabilir.

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

Depolama sırasında kullanıma hazır şırınga içinde berrak renksiz süpernatant ile birlikte ince beyaz çökelti gözlenebilir. Bu durum bozulma belirtisi değildir.

Uygulama öncesi, şırınga içeriği çalkalanmadan önce ve çalkalandıktan sonra herhangi bir partikül oluşumu ve/veya anormal fiziksel görüntü yönünden görsel olarak kontrol edilmelidir. Partikül oluşumu ve/veya anormal fiziksel görüntü gözlemlendiğinde aşı imha edilmelidir.

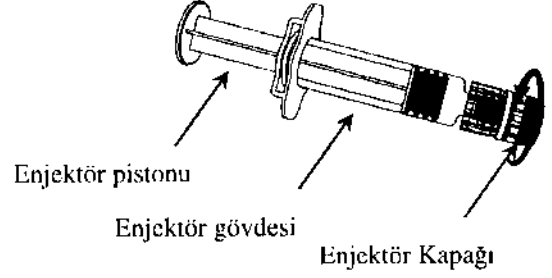
Aşının kullanmadan önce oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir.

Aşı kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

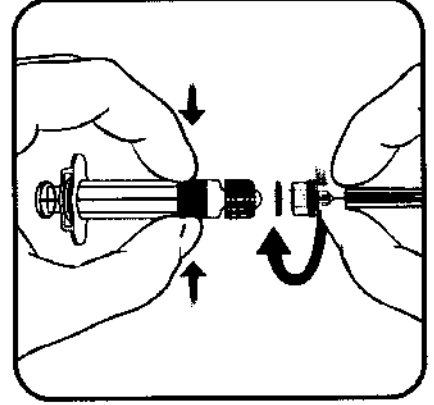
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma hazır enjektör içindeki aşının uygulanmasına yönelik talimatlar

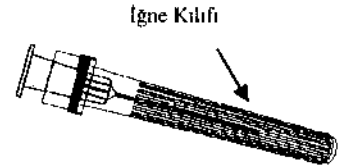
1. Enjektörün gövdesini bir elinizde tutup (pistonu tutmayınız) enjektör kapağını saat yönünün tersine çevirerek açınız.



2. İğneyi enjektöre takmak için, iğneyi sabitlendiğini hissedene kadar saat yönünde enjektörün içinde döndürünüz.



3. İğne kılıfını çıkarınız, kılıf bazen sert şekilde kapalı olabilir.



4. Aşığı uygulayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok
34394, 1.Levent / İSTANBUL
Tlf no: 0 212 339 44 00
Faks no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI: 15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.06.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ