# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROQUAD 0,5 mL enjeksiyonluk süspansiyon hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü
Steril

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
Sulandırıldıktan sonra aşının bir dozu (yaklaşık 0,5 mL) aşağıdakileri içerir:
Etkin maddeler şunlardır:
Kızamık virüsü[1] Enders Edmonston suşu (canlı, zayıflatılmış) .....3,00 log10 TCID50*'den az değil.
Kabakulak virüsü[1] Jeryl Lynn (B Düzeyi) suşu (canlı, zayıflatılmış) ..4,30 log10 TCID50*'den az değil.
Kızamıkçık virüsü[2] Wistar RA 27/3 suşu (canlı, zayıflatılmış) .....3,00 log10 TCID50*'den az değil.
Suçiçeği virüsü[3] Oka/Merck suşu (canlı, zayıflatılmış) .....3,99 log10 PFU**'den az değil.

*%50 doku kültürü enfeksiyöz dozu
**plak oluşturan birimler
(1) Civciv embriyo hücrelerinde üretilmiş.
(2) İnsan diploid akciğer (WI-38) fibroblastlarında üretilmiş.
(3) İnsan diploid hücrelerinde (MRC-5) üretilmiş.

Aşı eser miktarda rekombinant insan albumini (rHa) içerir.
Bu aşı eser miktarda neomisin içerir. Bkz. Bölüm 4.3.

**Yardımcı maddeler:**

| | |
|---|---|
| Sodyum klorür | 2,3 mg |
| Sodyum fosfat | 1,4 mg |
| Sodyum bikarbonat | 0,130 mg |
| Monosodyum L-glutamat monohidrat | 0,38 mg |
| Potasyum fosfat | 94 mcg |
| Potasyum klorür | 58 mcg |
| Sorbitol (E 420) | 16 mg |

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon ve çözücü içeren enjektör.
Sulandırılmadan önce toz beyaz- açık sarı arası renkte, kompakt, kristalimsi kitledir ve çözücü berrak, renksiz bir sıvıdır.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

PROQUAD 12 aylıktan itibaren kişileri kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeğine karşı eş zamanlı aşılama için endikedir.
PROQUAD özel durumlarda 9 aylıktan büyük kişilere uygulanabilir (örn., ulusal aşılama takvimlerine uyum için, salgın durumlarında veya kızamık prevalansının yüksek olduğu bir bölgeye seyahat durumunda; Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1). Ancak bu uygulama aşı takviminde, etkili aşı olarak kabul edilmez.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi**

PROQUAD resmi tavsiyelere uygun şekilde kullanılmalıdır.

- On iki aylık ve daha büyük yaştaki kişiler

On iki aylıktan büyük kişiler suçiçeğine karşı optimal korunma için iki doz PROQUAD aşısı veya tek doz PROQUAD ve ardından monovalan suçiçeği aşısının ikinci dozunu almalıdır (Bkz. Bölüm 5.1). Herhangi bir canlı zayıflatılmış virüs aşısı uygulanırken birinci ve ikinci doz arasında en az bir ay bırakılmalıdır. İkinci dozun ilk dozdan sonraki üç ay içerisinde uygulanması tercih edilir.

- Dokuz- 11 aylık kişiler

İmmünojenite ve güvenlilik verileri PROQUAD'ın özel durumlarda 9-11 aylık kişilere uygulanabileceğini göstermektedir (örn., resmi tavsiyelere uygunluk için veya erken koruma gerekli görüldüğünde). Bu tip durumlarda, kızamık ve suçiçeğine karşı korunmada bu aşının etkili olduğundan emin olmak için en erken 4 hafta sonra olmak üzere 12. aydan itibaren aşı tekrarlanmalıdır (Bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

- Dokuz aylıktan küçük kişiler

PROQUAD pediyatrik popülasyonun bu alt grubunda endike değildir. Dokuz aylıktan küçük çocuklarda PROQUAD'ın etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

PROQUAD daha önce kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ve suçiçeği aşısı almış kişilerde ikinci doz olarak kullanılabilir.

**Uygulama şekli**
Aşı intramüsküler (İM) veya subkutan (SK) yolla enjekte edilmelidir.

Tercih edilen enjeksiyon bölgeleri küçük çocuklarda uyluğun anterolateral bölgesi ve büyük çocuklar, adölesanlar ve yetişkinlerde deltoid bölgedir.

Trombositopenisi ya da herhangi bir koagülasyon bozukluğu olan kişilerde aşı subkutan olarak enjekte edilmelidir.

Ürünün kullanımı veya uygulanması sırasında alınacak önlemler için Bkz. Bölüm 6.6.

Uygulanmadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin önlemler için Bkz. Bölüm 6.6.
AŞIYI DAMAR İÇİNE ENJEKTE ETMEYİNİZ**.**

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek/karaciğer yetmezliği:** Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan kişilerde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:** PROQUAD, 12 aylıktan itibaren kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeğine karşı eş zamanlı aşılama için endikedir.

PROQUAD, özel durumlarda 9 aylıktan büyük kişilere uygulanabilir (örn. ulusal aşılama takvimlerine uyum için, salgın durumlarında veya kızamık prevalansının yüksek olduğu bir bölgeye seyahat durumunda; Bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

**Geriyatrik popülasyon:** 65 yaş üzerindeki kişilerde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

## 4.3 Kontrendikasyonlar

Suçiçeği, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılarını içeren aşılar veya, neomisinin de dahil olduğu yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Bkz. Bölüm 2, 4.4 ve 6.1).

Kan diskrazileri, lösemi, herhangi bir tip lenfoma veya hematopoetik ve lenfatik sistemi etkileyen diğer malign neoplazmlar.

Mevcut immün supresif tedavide kontrendikedir (yüksek kortikosteroid dozları dahil) (Bkz. Bölüm 4.8).

PROQUAD topikal veya düşük doz parenteral kortikosteroidler alan kişilerde kontrendike değildir (örn. astım profilaksisi veya replasman tedavisi şeklinde).

Şiddetli hümoral veya hücresel (primer veya edinsel) immün yetmezlik: örneğin, şiddetli kombine immün yetmezlik, agamaglobülinemi ve AIDS veya semptomatik HIV enfeksiyonu ya da 12 aylıktan küçük çocuklarda yaşa spesifik CD4+ T-lenfosit yüzdesi: CD4+ <%25, 12-35 aylık çocuklar: CD4+ < %20; 36-59 aylık çocuklar: CD4+ < %15 (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Kızamık içeren aşıyla bilmeden aşılanan, bağışıklığı ciddi şekilde bozulmuş kişilerde, kızamık inklüzyon cisimciği ensefaliti, pnömoni ve yayılmış kızamık aşı virüsü enfeksiyonunun direkt sonucu olarak ölüm bildirilmiştir.

Ailede konjenital veya kalıtsal immün yetmezlik öyküsü (aşı uygulanması muhtemel kişinin immün yeterliliği gösterilmedikçe kontrendikedir).

Aktif, tedavi edilmeyen tüberküloz. Tüberküloz tedavisi altında olan çocuklar canlı kızamık virüs aşısıyla bağışıklandıklarında hastalık alevlenmesi yaşamamıştır. Bugüne kadar, tedavi edilmeyen tüberkülozu olan çocuklarda kızamık virüs aşılarının etkisine dair hiçbir çalışma bildirilmemiştir.

Otuz sekiz buçuk°C'den yüksek ateşle seyreden herhangi bir hastalık sırasında aşılama ertelenmelidir.

Gebelikte kontrendikedir.
Aşılamadan sonra 1 ay süreyle gebe kalınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

## 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşı uygulandıktan sonra ortaya çıkabilecek nadir anaflaktik reaksiyon için uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Ayrıca, canlı kızamık aşısı ve canlı kabakulak aşısı civciv embriyo hücre kültüründe üretilir.
Geçmişte yumurta yedikten sonra anaflaktik, anaflaktoid veya başka erken tipte reaksiyonlar (örn., kurdeşen, ağız ve boğazda şişme, solunum güçlüğü, hipotansiyon veya şok) yaşamış kişiler erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları için daha yüksek risk taşıyabilir. Bu tip kişilerde aşılama yapmadan önce potansiyel risk/yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

Ailesel veya kişisel öyküsünde konvülsiyon veya öyküsünde serebral travma olan kişilere PROQUAD uygularken çok dikkatli olunmalıdır. Hekim aşılamadan sonra vücut sıcaklığında yükselme olasılığının farkında olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Kızamık salgınları sırasında veya başka nedenlerle kızamık içeren bir aşıyla aşılanan 12 aylıktan küçük kişiler dolaşımlarında annelerinden gelen antikorların varlığı ve/veya bağışıklık sistemlerinin henüz olgunlaşmamış olması sebebiyle aşıya yanıt vermeyebilirler (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Aşılanan kişiler PROQUAD aşılamasından sonra 6 hafta salisilat sınıfı ilaçları almaktan kaçınmalıdır çünkü yabanıl tip suçiçeği enfeksiyonu sırasında salisilatlar kullanıldıktan sonra Reye sendromu bildirilmiştir.

PROQUAD aşılaması aşılanan kişilerin tümünde koruma sağlamayabilir.

<u>Bulaşma</u>
Duyarlı kişilerin büyük kısmında, aşılamadan 7-28 gün sonra burun veya boğaz salgıları yoluyla az miktarda canlı zayıflatılmış kızamıkçık virüs aşısının atıldığı saptanmıştır. Bu tip virüsün aşılanmış kişilerle temas eden duyarlı kişilere bulaştığını gösteren doğrulanmış kanıtlar yoktur. Buna bağlı olarak, teorik bir olasılık mevcut olmakla birlikte, yakın kişisel temas yoluyla bulaşma anlamlı bir risk kabul edilmez; ancak anne sütü yoluyla bebeklere kızamıkçık aşı virüsünün bulaştığı ve klinik hastalık bulgularına yol açmadığı belgelenmiştir (Bkz. Bölüm 4.6).

Kızamık virüsünün daha da zayıflatılmış Enders Edmonston suşu veya kabakulak virüsünün Jeryl Lynn suşunun aşılanan kişilerden duyarlı kişilere bulaştığına dair hiçbir rapor yoktur.

Pazarlama sonrası deneyim, disemine hastalığın da dahil olduğu suçiçeği enfeksiyonuyla sonuçlanan suçiçeği aşı virüsünün (Oka / Merck suşu) bulaşmasının, yüksek riskli bireylerin yanı sıra, aşılanmış sağlıklı kişiler (suçiçeği benzeri bir kızarıklık geliştiren veya geliştirmeyen) ile onların temas ettiği sağlıklı kişiler arasında da nadiren meydana gelebileceğini göstermektedir. (Bkz. Bölüm 4.8).

Suçiçeğine duyarlı yüksek riskli kişiler şunlardır:
• Bağışıklığı bozulmuş kişiler (Bkz. Bölüm 4.3),
• Belgelenmiş pozitif suçiçeği (varisella) öyküsü veya geçirilmiş enfeksiyona ait laboratuvar bulguları olmayan gebe kadınlar,
• Belgelenmiş pozitif suçiçeği öyküsü veya geçirilmiş enfeksiyona ait laboratuvar bulguları olmayan kadınların yeni doğmuş bebekleri.
Aşılanan kişiler aşılamadan sonra 6 haftaya kadar, suçiçeğine duyarlı yüksek riskli kişilerle yakın temastan mümkünse kaçınmalıdır. Suçiçeğine duyarlı yüksek riskli kişilerle temasın kaçınılmaz olduğu durumlarda, suçiçeği aşı virüsünün potansiyel bulaşma riski yabanıl tip suçiçeği virüsüne yakalanma ve bulaştırma riski ile karşılaştırılmalıdır.

Trombositopeni
Bu aşı trombositopeni veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan kişilere subkutan yolla verilmelidir çünkü bu kişilere intramüsküler uygulamadan sonra kanama meydana gelebilir.

Klinik çalışmalarda, PROQUAD ile aşılanan kişilerde trombositopeni gelişimi veya kötüleşmesine ilişkin hiçbir vaka rapor edilmemiştir. Pazarlama sonrası deneyimde PROQUAD ile primer aşılama sonrasında trombositopeni vakaları bildirilmiştir. Ayrıca, kızamık aşısı, kızamık-kabakulak-kızamıkçık açısı ve suçiçeği aşısı ile primer aşılamadan veya tekrar aşılamadan sonra trombositopeni vakaları rapor edilmiştir.

Canlı kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısıyla pazarlama sonrası deneyim güncel olarak trombositopenik kişilerde aşılamadan sonra daha şiddetli trombositopeni gelişebildiğini göstermektedir. Ayrıca, canlı kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının ilk dozundan sonra trombositopeni yaşayan kişilerde tekrarlanan dozlarla trombositopeni gelişebilir. Serolojik durum ilave aşı dozlarının gerekip gerekmediğini belirlemek için değerlendirilebilir. Bu tip kişilerde PROQUAD ile aşılama yapmadan önce potansiyel risk/yarar oranı dikkatle değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Ateşli nöbetler
Çocuklara dört bileşenli kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği aşılarının ilk dozu uygulandıktan sonra 5-12 günlük zaman diliminde, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği aşılarının eş zamanlı uygulanmasına kıyasla ateşli nöbet riskinin arttığı gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Diğer
Seçilmiş immün yetmezlikleri olan hastalarda yararlar risklerden fazla ise aşılama düşünülebilir (semptomsuz HIV hastaları, IgG alt sınıflarının eksiklikleri, konjenital nötropeni, kronik granülomatöz hastalık ve kompleman eksikliği hastalıkları).

Bu aşılama için hiçbir kontrendikasyonu bulunmayan, bağışıklığı bozulmuş hastalar (Bkz. Bölüm 4.3) bağışıklığı güçlü hastalar kadar iyi yanıt vermeyebilir; dolayısıyla bu hastaların bazıları, uygun aşının uygulanmasına rağmen, temas olması durumunda kızamık, kabakulak, kızamıkçık veya suçiçeğine yakalanabilir. Bu hastalar kızamık, parotit, kızamıkçık ve suçiçeği bulguları yönünden dikkatle takip edilmelidir.

Maruz kalım sonrası profilaksi
Kızamık, kabakulak, kızamıkçık veya suçiçeğine maruz kalımdan sonra uygulanan PROQUAD'a ilişkin hiçbir klinik veri yoktur. Ancak, suçiçeği ve kızamık için maruz kalım

sonrası profilaksi Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, New Jersey 07065, ABD (bundan sonrasında MSD olarak bahsedilecektir), tarafından üretilen canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) ve kızamık içeren aşılarla gösterilmiştir.

Laboratuvar testleriyle etkileşim için Bkz. Bölüm 4.5.

Ensefalit
Ensefalit, canlı zayıflatılmış kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği aşılarının pazarlama sonrası kullanımında bildirilmiştir. Bazı vakalarda, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ölümcül sonuçlar gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.3). Aşılananlar/ebeveynler, aşılamadan sonra kendileri/çocukları ensefalit belirtilerini düşündüren semptomlar, örneğin bilinç kaybı veya bilinç düzeyinde azalma, nöbetler veya ateş ve baş ağrısı eşliğinde ataksi yaşarlarsa, derhal tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Yardımcı maddeler:
PROQUAD 0,5 mL'lik dozu 23 mg'dan daha az sodyum (sodyum fosfat, sodyum bikarbonat ve sodyum klorür) içerir yani aslında "sodyum içermez".

PROQUAD 0,5 mL'lik dozu 39 mg'dan daha az potasyum (potasyum fosfat ve potasyum klorür) içerir yani aslında "potasyum içermez".

PROQUAD 0,5 mL'lik dozu 16 mg sorbitol içermektedir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastalar bu aşıyı kullanmamalıdır.

Takip edilebilirlik
Biyolojik 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

Bir canlı virüs aşısı ile PROQUAD aşılaması arasında en az 1 ay bırakılmalıdır.

Aşılanan kişiler PROQUAD ile aşılandıktan sonra 6 hafta salisilat kullanmaktan kaçınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

PROQUAD ile eş zamanlı olarak immün globulin (Ig) veya Varisella- Zoster İmmün Globulini (VZIG) verilmemelidir.

PROQUAD ile immünglobulinlerin birlikte uygulanması, beklenen immün yanıtı azaltabilir. Kan veya plazma transfüzyonlarından veya immünglobulinlerin (Ig) uygulanmasından sonra aşılama en az 3 ay ertelenmelidir. Ancak transfüzyon veya Ig uygulaması ile aşılama arasında bırakılması önerilen uygun süre transfüzyonun tipine veya Ig'nin dozu ve endikasyonuna göre değişir (örn., VZIG için 5 ay).

Varisella- zoster virüs antikoru içeren kan ürünlerinin (VZIG veya diğer immün globulin preparatları) PROQUAD'ın 1 dozundan sonraki bir ay içerisinde uygulanması aşıya verilen immün yanıtı ve dolayısıyla koruyucu etkililiği azaltabilir. Bu nedenle, zorunlu olduğu düşünülmedikçe, bu ürünlerden herhangi birinin PROQUAD'ın 1 dozundan sonraki ayda uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Ayrı ayrı uygulanan canlı zayıflatılmış kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüs aşılarının tüberkülin deri testinin duyarlılığında geçici azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Bu nedenle, tüberkülin testi yapılacaksa, PROQUAD ile aşılamadan önce herhangi bir zamanda, onunla aynı anda veya en az 4-6 hafta sonra yapılmalıdır.

Diğer aşılarla eş zamanlı uygulama:
Klinik çalışmalar PROQUAD'ın PCV13 ve/veya hepatit A aşısıyla veya tek bileşen olarak ya da kombine şekilde difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, *Haemophilus influenzae* tip b, inaktif polyomiyelit veya hepatit B antijeni içeren aşılarla eş zamanlı (ancak ayrı enjeksiyon bölgelerine) olarak uygulanabileceğini göstermiştir. Bu klinik çalışmalarda immün yanıtların etkilenmediği gösterilmiştir. Uygulanan aşıların güvenlilik profilleri benzer bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

PROQUAD'ın başka herhangi bir aşıyla birlikte kullanımını destekleyen veriler yetersizdir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik popülasyona ilişkin ilave etkileşim çalışması yapılmamıştır.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye:**
Gebelik kategorisi: C

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)**
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar aşılamadan sonra 1 ay gebe kalmaktan kaçınmalıdır. PROQUAD kullanan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların gebeliği ertelemeleri önerilmektedir.

**Gebelik dönemi**
Gebe kadınlar PROQUAD kullanmamalıdırlar.

Gebe kadınlarda PROQUAD kullanımıyla ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Gebeliklerinin erken evrelerinde olduklarının farkında olmayan 3500'den fazla duyarlı kadının kızamıkçık içeren bir aşıyla aşılandıkları bir değerlendirmede, konjenital kızamıkçık sendromu vakaları rapor edilmemiştir. Daha sonra yapılan pazarlama sonrası gözetimde, gebe bir kadının kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısıyla yanlışlıkla aşılanması sonucu kızamıkçık aşı suşuyla ilişkili konjenital kızamıkçık sendromu tespit edilmiştir. İnsanlara yönelik mevcut risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara kızamık, kabakulak veya suçiçeği aşıları yapıldığında fetal hasara rastlanmamıştır.

PROQUAD ile hayvan üreme ve geliştirme çalışmaları yapılmamıştır.

**Laktasyon dönemi**

Çalışmalar canlı zayıflatılmış kızamıkçık aşısıyla aşılanmış, doğumdan sonra emziren kadınların anne sütüne virüs geçebildiğini ve emzirilen bebeğe virüsün bulaştığını göstermiştir. Kızamıkçık enfeksiyonuna dair serolojik bulguları olan bebeklerin hiçbirinde semptomatik hastalık görülmemiştir. Suçiçeği aşı virüsünün anne sütüne geçtiğine dair kanıt bulunmamaktadır. Kızamık veya kabakulak aşı virüsünün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle, emziren bir kadına PROQUAD uygulanması planlanırken dikkatli olunmalıdır.

**Üreme yeteneği (fertilite)**
PROQUAD ile hayvan çalışmaları yürütülmemiştir. PROQUAD, fertiliteyi olumsuz etkileme potansiyeli yönünden değerlendirilmemiştir.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanma yeteneğine etkileri inceleyen hiçbir çalışma yapılmamıştır. PROQUAD'ın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hiçbir etkisi olması beklenmez veya ihmal edilebilir bir etkisi olması beklenir.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

a) Güvenlilik profilinin özeti

Beş klinik çalışmada, PROQUAD 12- 23 aylık 6.038 çocuğa eş zamanlı başka aşılar olmaksızın uygulanmıştır. Bu çalışmalardaki çocuklar ya PROQUAD'ın mevcut, buzdolabında saklanabilen formülasyonunu veya daha önceki formülasyonunu aldılar. Bu çocuklar aşılamadan sonra altı hafta izlendiler. İki farklı formülasyonun güvenlilik profili tek dozdan sonra benzerdi. PROQUAD'ın daha önceki formülasyonunu alan çocuklarda, MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ve canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) alan çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda bildirilen, aşıya bağlı yegane sistemik reaksiyonlar ateş (≥39,4°C rektal eş değeri veya anormal ateş) ve kızamık benzeri döküntüydü. Hem ateş hem de kızamık benzeri döküntü genellikle aşılamadan sonraki 5 -12 gün içinde gelişti, kısa süreliydi ve uzun süren sekeller bırakmadan iyileşti. Enjeksiyon bölgesinde ağrı/hassasiyet/acı PROQUAD alan kişilerde istatistiksel olarak daha düşük oranda bildirildi.

PROQUAD alan kişilerde MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ve canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) alan kişilere göre enjeksiyon bölgesinde aşıya bağlı olarak daha sık bildirilen tek advers reaksiyon enjeksiyon bölgesinde döküntüydü.

Yedi klinik çalışmada, tek başına verilen PROQUAD'dan sonra gözlenen ateş oranları (≥39,4°C rektal eşdeğeri) %10,1 ile %39,4 arasındaydı. Buna karşılık, 3 klinik çalışmada PCV13 ve/veya hepatit A aşısı ile eş zamanlı olarak PROQUAD verildikten sonra gözlenen ateş oranları (≥39,4°C rektal eşdeğeri) %15,2 ile %27,2 arasındaydı.

PROQUAD'ın DTPa-HBV-IPV/Hib aşısı ile eş zamanlı olarak uygulandığı bir klinik çalışmada, ≥38°C rektal eşdeğeri ateş oranları eş zamanlı uygulamadan sonra %69,3, tek başına PROQUAD verildikten sonra %61,1 ve tek başına DTPa-HBV-IPV/Hib verildikten sonra %57,3'dü; ≥39,4°C rektal eşdeğeri ateş oranları eş zamanlı uygulamadan sonra %22,6, tek başına PROQUAD verildikten sonra %20,5 ve tek başına DTPa-HBV-IPV/Hib verildikten sonra %15,9'du.

Tek başına veya eş zamanlı olarak uygulandıktan sonra PROQUAD'ın genel güvenlilik profili benzerdi.

<u>PROQUAD'ın ikinci dozunu alan çocuklar</u>

Sekiz klinik çalışmada PROQUAD'ın ikinci dozundan sonra ortaya çıkan advers reaksiyonların toplam oranları genel olarak ilk dozdan sonrakiyle benzer veya daha düşüktü. Bu çalışmalardan üçünde, ikinci dozdan sonra enjeksiyon bölgesinde eritem ve şişlik oranları ilk dozdan sonraki oranlara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti; ancak geri kalan beş çalışmada, bu reaksiyonların her birinin oranları ilk doz ve ikinci dozdan sonra benzerdi. Sekiz çalışmanın hepsinde ateş oranı ilk doza kıyasla ikinci dozdan sonra daha düşüktü.

PROQUAD'ı intramüsküler yolla alan çocuklar
İntramüsküler ve subkutan uygulama yollarının genel güvenlilik profilleri benzerdi; ancak İM grubunda her bir dozdan sonra enjeksiyon bölgesinde advers reaksiyonlar yaşayan hastaların sayısı daha azdı (çalışma hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 5.1).

MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ve canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) ile primer bağışıklamadan sonra 4-6 yaşındayken PROQUAD uygulanan çocuklar
PROQUAD alan çalışma grubunda görülen advers reaksiyonların oranları ve tipleri, MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ve canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) uygulanan gruplarda gözlenenler ile benzerdi (çalışma hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 5.1).

Daha önce kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği aşıları uygulanmayan 2 yaşından büyük çocuklarda spesifik çalışmalar yürütülmemiştir.

PROQUAD kullanımı sırasında rapor edilen en yaygın advers olaylar şunlardı: Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar (ağrı/hassasiyet/acı, kızarıklık, şişlik veya morluk dahil); ≥39,4°C rektal eşdeğeri ateş; irritabilite; döküntü (kızamık benzeri döküntü, suçiçeği benzeri döküntü ve enjeksiyon bölgesinde döküntü dahil); üst solunum yolu enfeksiyonu, kusma ve diyare.

b) Advers reaksiyonların özeti
PROQUAD'ın tek bir dozundan sonra aşağıdaki advers reaksiyonlar araştırmacı tarafından aşıya bağlı olarak bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda birçok advers olay kaydedilmiştir ve bunlar (‡) sembolüyle belirtilmektedir. Ayrıca, PROQUAD'ın pazarlama sonrası kullanımı sırasında ve/veya MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı, MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının monovalan bileşen aşıları veya canlı suçiçeği aşısının (Oka/Merck) klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası kullanımında başka advers reaksiyonlar da bildirilmiştir. Eldeki verilere dayanarak tahmin edilemediğinde bu advers etkilerin sıklığı "bilinmiyor" olarak sınıflandırılır.

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)

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**
Yaygın olmayan: Kulak enfeksiyonu, gastroenterit, orta kulak iltihabı, farenjit, viral enfeksiyon, viral döküntü.
Seyrek: Selülit, solunum yolu enfeksiyonu, deri enfeksiyonu, bademcik iltihabı, suçiçeği[+‡], viral konjonktivit.
Bilinmiyor: Aseptik menenjit*, ensefalit*, epididim iltihabı, herpes zoster*, enfeksiyon, kızamık, orşit, parotit.

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Lökositoz, lenfadenopati.
Bilinmiyor: Lenfadenit, trombositopeni.

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
Seyrek: Aşırı duyarlılık.
Bilinmiyor: Anaflaktoid reaksiyon, anaflaktik reaksiyon, anjiyoödem, yüz ödemi ve periferik ödem.

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**
Yaygın olmayan: İştah azalması.
Seyrek: Dehidratasyon.

**Psikiyatrik hastalıklar**
Yaygın: İrritabilite.
Yaygın olmayan: Ağlama, uyku bozukluğu.
Seyrek: Apati, aşırı duygusal bağlılık, huzursuzluk.

**Sinir sistemi hastalıkları**
Yaygın olmayan: Ateşli nöbet*, uyku hali.
Seyrek: Ataksi, nöbet, baş ağrısı, hiperkinezi, aşırı uyuma, letarji, tremor.
Bilinmiyor: Bell palsisi, serebrovasküler travma, baş dönmesi, ensefalopati*, Guillain-Barré sendromu, kızamık inklüzyon cisimciği ensefaliti (Bkz. Bölüm 4.3), oküler palsiler, parestezi, polinöropati, subakut sklerozan panensefalit*, bayılma, transvers miyelit.

**Göz hastalıkları**
Seyrek: Konjonktivit, gözde akıntı, blefarit, göz tahrişi, gözlerde şişlik, oküler hiperemi, artan gözyaşı, oküler rahatsızlık.
Bilinmiyor: Göz kapağı ödemi, optik nörit, retinit, retrobulber nörit.

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**
Seyrek: Kulak ağrısı.
Bilinmiyor: Sensörinöral sağırlık.

**Vasküler hastalıkları**
Seyrek: Sıcak basması, solukluk.
Bilinmiyor: Ekstravazasyon.

**Solunum, göğüs ve mediyasten hastalıkları**
Yaygın olmayan: Öksürük, solunum yolu konjesyonu, rinore.
Seyrek: Sinüs hastalığı, hapşırık, hırıltılı solunum.
Bilinmiyor: Bronkospazm, bronşit, pnömonit (Bkz. Bölüm 4.3), pnömoni, rinit, sinüzit, orofaringeal ağrı.

**Gastrointestinal hastalıkları**
Yaygın: İshal, kusma.
Seyrek: Üst abdominal ağrı, bulantı, stomatit.
Bilinmiyor: Karın ağrısı, hematokezi (kahverengi dışkı).

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Kızamık benzeri döküntü‡, döküntü, suçiçeği benzeri döküntü‡.
Yaygın olmayan: Dermatit (kontakt ve atopik dermatit dahil), kızamıkçık benzeri döküntü‡, ürtiker, eritem.
Seyrek: Soğuk terleme, eksfolyatif dermatit, ilaca bağlı kabartı, Henoch-Schönlein purpura, papüler döküntü, kaşıntı, deride renk değişikliği, deri lezyonu, zoster benzeri döküntü.
Bilinmiyor: Eritema multiforme, pannikülit, purpura, deride sertleşme, Stevens-Johnson sendromu, deri granülomu (kızamıkçık virüsü türevli aşı ile ilişkili).

**Kas-iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları**
Seyrek: Kol ağrısı, kas-iskelet tutukluğu.
Bilinmiyor: Artrit, artralji*, kas-iskelet ağrısı, miyalji, şişlik.

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**
Çok yaygın: Ateş ‡, enjeksiyon bölgesinde eritem‡ veya ağrı/hassasiyet/acı‡ .
Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ekimoz (morluk) veya şişlik‡ , enjeksiyon bölgesinde döküntü‡.
Yaygın olmayan: Asteni/yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde hemoraji, enjeksiyon bölgesinde sertleşme, enjeksiyon bölgesinde kitle, kırıklık.
Seyrek: Gribal hastalık, enjeksiyon bölgesinde pul pul dökülme, enjeksiyon bölgesinde renk değişikliği, enjeksiyon bölgesinde kaşıntı, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, enjeksiyon bölgesinde skar, hipertermi, ağrı.
Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesi şikayetleri (ağrı, ödem, ürtiker, hematom, sertleşme, kitle, su kabarcıkları), enflamasyon, papillit.

**Araştırmalar**
Seyrek: Kilo kaybı.
**Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar**
Seyrek: Kontüzyon.

**Sosyal koşullar**
Seyrek: Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma.

+ Canlı suçiçeği aşısının (Oka/Merck) pazarlama sonrası kullanımı sırasında aşı suşundan kaynaklanan suçiçeği gözlenmiştir.
‡ Klinik çalışmalarda talep edilen advers olaylar.
*Bkz. Bölüm c.

c) Seçilmiş advers reaksiyonlar hakkında açıklama

Aseptik menenjit
Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılamasından sonra aseptik menenjit olguları bildirilmiştir. Diğer kabakulak aşı suşları ile aseptik menenjit arasında nedensel bir ilişki gösterilmişse de, Jeryl Lynn kabakulak aşısı ile aseptik menenjit arasında bağlantıyı gösteren hiçbir kanıt yoktur.

Varisella ile ilişkili komplikasyonlar
İmmünolojik yönden sağlam ve immün yetmezliği olan bireylerde, aşı suşundan kaynaklı varisella ile ilişkili herpes zoster ile aseptik menenjit ve ensefalit gibi yaygın hastalıkların dahil olduğu komplikasyonlar bildirilmiştir. Canlı zayıflatılmış suçiçeği aşılarıyla aşılamadan sonra, özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde, ölümcül sonuçlanan birkaç ensefalit vakası gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ateşli nöbetler
PROQUAD ile aşılanan çocuklarda ateşli nöbetler bildirilmiştir. Ateş ve kızamık benzeri döküntünün ortaya çıktığı zamana ilişkin klinik çalışma verileriyle uyumlu olarak, 12-60 aylık çocuklarda yürütülen bir pazarlama sonrası gözlem çalışması, MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ve canlı suçiçeği aşısının (Oka/Merck) eş zamanlı uygulanmasına (N=31.298) kıyasla PROQUAD'ın ilk dozundan (N=31.298) sonra 5-12 günlük zaman diliminde ateşli nöbet riskinde yaklaşık iki kat artışı (sırasıyla 1.000 çocukta 0,32 ve 0,7) göstermiştir. Bu veriler MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ve canlı suçiçeği aşısının (Oka/Merck) ayrı uygulanmasına kıyasla, PROQUAD ile aşılanan her 2.600 çocukta ilave 1 ateşli nöbet vakası görüldüğünü ortaya koymaktadır. Bu veriler A.B.D. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından desteklenen bir pazarlama sonrası gözlem çalışmasıyla doğrulanmıştır. Aşılamadan sonraki 30 günlük zaman diliminde ateşli nöbetlerin riskinde artış gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Ensefalit ve ensefalopati
Kazara kızamık içeren aşıyla aşılanan şiddetli immün yetmezliği olan kişilerde, kızamığın eşlik ettiği vücut ensefaliti, pnömonit ve fatal sonlanan disemine kızamık aşısı virüs enfeksiyonu, disemine kızamıkçık ve kabakulak aşısı virüs enfeksiyonu rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3).

Subakut Sklerozan Panensefalit
Kızamık aşısının subakut sklerozan panensefalite (SSPE) yol açtığına dair hiçbir kanıt yoktur. Yabanıl tip kızamık ile enfeksiyon öyküsü olmayan ancak kızamık aşısı alan çocuklarda SSPE bildirimleri olmuştur. Bu vakalardan bazıları yaşamın ilk yılında varlığı fark edilmeyen kızamıktan veya kızamık aşılamasından kaynaklanmış olabilir. A.B.D. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından yürütülen geriye dönük bir vaka-kontrollü çalışmanın sonuçları, kızamık aşısının genel etkisinin kızamığı ve içerdiği SSPE riskini önleyerek SSPE'ye karşı korumasının olduğunu göstermektedir.

Artralji ve/veya artrit
Artrit ve/veya artralji (genellikle geçici ve nadiren kronik) ve polinörit yabanıl tip kızamıkçık enfeksiyonunun özellikleridir ve sıklığı ve şiddeti yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişir. En sık erişkin kadınlarda ve en az puberte dönemine girmemiş çocuklarda görülür. Çocuklar aşılandıktan sonra, eklemlerdeki reaksiyonlar genellikle yaygın değildir (%0 - 3) ve kısa sürelidir. Kadınlarda artrit ve artralji insidans oranları çocuklardaki oranlardan genellikle daha yüksektir (%12 - 20) ve reaksiyonlar daha belirgin ve daha uzun süreli olma eğilimi gösterir. Semptomlar birkaç ay veya nadiren yıllar boyu devam edebilir. Adölesan kızlarda reaksiyonlar orta insidansta görülmektedir (çocuklarla erişkin kadınlar arası bir değerde). Daha yaşlı kadınlarda bile (35- 45 yaş arası) bu reaksiyonlar genellikle iyi tolere edilir ve nadiren normal aktiviteleri engeller.

Kronik artrit
Kronik artrit yabanıl tip kızamıkçık enfeksiyonuyla ilişkilendirilmiş ve vücut dokularından izole edilen persistan virüs ve/veya viral antijenle bağıntılı olmuştur. Aşılanan kişilerde kronik eklem semptomları nadiren gelişmiştir.

Klinik çalışmalarda herpes zoster vakaları
Bir klinik çalışmada, PROQUAD'ın bir dozuyla aşılanan ve 1 yıl takip edilen 12-23 aylık 2.108 sağlıklı çocukta 2 herpes zoster vakasında belirgin özellikler yoktu ve hiçbir sekel bildirilmedi.

Canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) ile aşılanan ve aşılamadan sonra 14 yıl izlenen çocuklarda aktif takip verileri, aşı öncesi çağda daha önce yabanıl tip suçiçeğine maruz kalmış çocuklara kıyasla herpes zoster sıklığında hiçbir artış olmadığını göstermiştir. Gerçekte bu takip verileri suçiçeği aşısıyla aşılanan çocuklarda herpes zoster riskinin daha düşük olabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak şu anda, suçiçeği aşılamasının herpes zoster insidansı üzerinde uzun vadedeki etkisi bilinmemektedir. Halihazırda PROQUAD'ın uzun vadedeki verileri mevcut değildir (Bkz. Bölüm 5.1).

Bulaşma
Pazarlama sonrası takibine göre, suçiçeği aşı virüsünün (Oka/Merck suşu) PROQUAD ile aşılanan ve suçiçeği benzeri döküntü gelişen veya gelişmeyen kişilerin temas ettiği kişilere nadiren bulaşma olasılığı mevcuttur (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer özel popülasyonlar
Bağışıklığı bozulmuş bireyler (Bkz. Bölüm 4.3)
Bağışıklığı bozulmuş bireylerde pazarlama sonrası dönemde nekrotizan retinit rapor edilmiştir.

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

Önerilenden daha yüksek bir PROQUAD dozunun uygulanması nadiren bildirilmiştir ve advers reaksiyon profili, önerilen PROQUAD dozu ile gözlemlenenle karşılaştırılabilir olmuştur.

# 5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

## 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiinfektifler; Aşılar; Viral aşılar; Kızamık aşıları; Kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği ile kombine canlı-zayıflatılmış kızamık aşıları.

ATC Kodu: J07BD54

Etkililik
PROQUAD'ın etkililiğini değerlendirmek için resmi çalışmalar yürütülmemiştir. Ancak MSD tarafından üretilen canlı suçiçeği aşısının (Oka/Merck) ve kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının etkililiği birçok çalışmada gösterilmiştir.

PROQUAD'ın kızamık, kabakulak ve kızamıkçık bileşenlerinin etkililiği MSD tarafından üretilen monovalan aşıları içeren bir dizi çift-kör, kontrollü saha çalışmasında daha önce değerlendirilmiş ve bu çalışmalar yüksek derecede koruyucu etkililiği göstermiştir. Bu çalışmalarda kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı aşılamada serokonversiyon yanıtı bu hastalıklara karşı korumayla paralellik göstermiştir.

PROQUAD'ın kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı antikor yanıt oranları,MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısıyla aşılamadan sonra gözlenen oranlar ile benzerdir.

MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının 518 milyondan fazla dozu tüm dünyada dağıtılmıştır (1978 – 2007 arası). Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya ve İsveç gibi ülkelerde 2 dozlu aşılama takviminin yaygın şekilde uygulanması, hedeflenen 3 hastalığın her birinin insidansında >%99 azalma sağlamıştır.

Sağlıklı çocuklarda canlı suçiçeği aşısının (Oka/Merck) tek bir dozuyla yürütülen kombine klinik çalışmalarda, aşının her şiddetteki suçiçeği hastalığına karşı koruyucu etkililiği %81-%100 arasındaydı. Büyük bir vaka kontrol çalışmasında, aşının tüm suçiçeği formlarına karşı %85 etkili ve orta derecede ve şiddetli hastalığa karşı %97 oranında etkili olduğu hesaplanmıştır.

Canlı suçiçeği aşısının (Oka/Merck) 1 dozu (N=1.114) ile 2 dozunu (N=1.102) karşılaştıran bir çalışmada, 10 yıllık gözlem döneminde aşının her şiddette suçiçeği hastalığına karşı hesaplanan etkililiği 1 doz için %94 ve 2 doz için %98'di ($p<0,001$). On yıllık gözlem döneminde, kümülatif suçiçeği oranı 1 dozdan sonra %7,5 ve 2 dozdan sonra %2,2'ydi. Aşının 1 dozunu veya 2 dozunu alan kişilerde bildirilen suçiçeği vakalarının çoğu hafifti.

Glikoprotein enzime bağlı immüosorbent testte (gpELISA, piyasada bulunmayan, yüksek düzeyde duyarlı bir test) suçiçeği virüsüne karşı ≥5 gpELISA ünitesi/ mL düzeyinde antikor yanıtlarının uzun süreli koruma ile yüksek düzeyde korelasyonu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar PROQUAD ile bağışıklamanın, canlı suçiçeği aşısıyla (Oka/Merck) aşılamadan sonra gözlenenle benzer şekilde, suçiçeği virüsüne karşı ≥5 gpELISA ünitesi/ mL düzeyinde antikor yanıt oranları sağladığını göstermiştir.

<u>İmmünojenite</u>
İmmünojenite 5 randomize klinik çalışmaya katılan ve klinik öyküsünde kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği bulunmayan 12-23 aylık çocuklarda incelenmiştir. Aşının tek dozundan altı hafta sonra mevcut, buzdolabında saklanabilen formülasyonun immünojenitesinin PROQUAD'ın önceki formülasyonuyla benzer olduğu gösterilmiştir.

PROQUAD'ın önceki bir formülasyonunun tek bir dozunun immünojenitesi, birçok ülkede rutin aşılama için halihazırda kullanılan bileşen aşılarının (MSD tarafından üretilen canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) ve kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı) tekli dozunun immünojenitesiyle benzerdi.
PROQUAD uygulanan 6.987 gönüllüde yürütülen klinik çalışmalar bu kişilerin yüksek bir oranında kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeğine karşı ölçülebilir düzeyde immün yanıtları göstermiştir. Ölçülebilir antikor varlığı kızamık, kabakulak (yabanıl tip ve aşı suşları) ve kızamıkçık için uygun duyarlılığa sahip, enzime bağlı immünosorbent test (ELISA) ve suçiçeği için gpELISA ile saptanmıştır. PROQUAD'ın tek bir dozundan sonra aşı yanıt oranları kızamık için %97,7, kabakulak için %96,3-%98,8 ve kızamıkçık için %98,8'di. Suçiçeği için serokonversiyon oranı sürekli yüksek bulunmuşsa da (tüm çalışmalarda %97,9- %99,8), serokonversiyon ile koruma arasında iyi bir korelasyon gösterilememiştir. Aşılama sonrası antikor titresi ≥5 gpELISA ünitesi/ mL (uzun süreli koruma ile yüksek düzeyde korelasyon gösteren bir antikor titresi) esas alındığında, suçiçeği için aşı yanıt oranı %90,9'du (aralık: %80,8 -% 94,5). Bu sonuçlar MSD tarafından üretilen canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) ile kızamık,

kabakulak ve kızamıkçık aşısının tekli dozu eş zamanlı olarak ayrı enjeksiyon bölgelerine uygulandığında gözlenen immün yanıt oranlarıyla benzerdi.

İlk dozun uygulandığı tarihte 9-12 aylık olan çocuklarda immünojenite değerlendirilmesi
PROQUAD'ın 2 dozlu takvimle uygulandığı bir klinik çalışma yürütülmüş ve çalışmada, ilk doz tarihinde 9-12 aylık olan 1.620 sağlıklı çocuğa dozlar 3 ay arayla verilmiştir. Birinci ve ikinci dozdan sonraki güvenlilik profili tüm yaş kohortlarında genel olarak benzer bulunmuştur.

Tam Analiz Setinde (başlangıçta antikor titresine bakılmaksızın aşılanan kişiler), aşılananların ilk doz tarihindeki yaşından bağımsız olarak, 2.dozdan sonra kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeğine karşı yüksek seroproteksiyon oranları (>%99) görülmüştür. İki dozdan sonra, kızamığa karşı gelişen seroproteksiyon oranları ilk doz 11 aylıkken verildiğinde %98,1 iken ilk doz 12 aylıkken verildiğinde %98,9'du (çalışmanın non-inferiority (aşağı kalmama) amacına ulaşılmıştır). İki dozdan sonra, kızamığa karşı gelişen seroproteksiyon oranları ilk doz 9 aylıkken verildiğinde %94,6 iken, ilk doz 12 aylıkken verildiğinde %98,9'du (çalışmanın non-inferiority (aşağı kalmama) amacına ulaşılmamıştır).

Tam Analiz Setinde, 1. dozdan 6 hafta sonra ve 2. dozdan 6 hafta sonra kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeğine karşı seroproteksiyon oranları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

| **Bileşen (seroproteksiyon düzeyi)** | **Zaman Noktası** | **9. ayda 1. Doz/ 12. ayda 2. Doz N = 527** | **11. ayda 1. Doz / 14. ayda 2. Doz N = 480** | **12. ayda 1. Doz / 15. ayda 2. Doz N = 466** |
|---|---|---|---|---|
| | | **Seroproteksiyon oranları [%95 GA]** | **Seroproteksiyon oranları [%95 GA]** | **Seroproteksiyon oranları [%95 GA]** |
| **Kızamık** (titre ≥255 mIU/mL) | **1. dozdan sonra** | %72,3 [68,2; 76,1] | %87,6 [84,2; 90,4] | %90,6 [87,6; 93,1] |
| | **2. dozdan sonra** | %94,6 [92,3; 96,4] | %98,1 [96,4; 99,1] | %98,9 [97,5; 99,6] |
| **Kabakulak** (titre ≥10 ELISA Ab birim/mL) | **1. dozdan sonra** | %96,4 [94,4; 97,8] | %98,7 [97,3; 99,5] | %98,5 [96,9; 99,4] |
| | **2. dozdan sonra** | %99,2 [98,0; 99,8] | %99,6 [98,5; 99,9] | %99,3 [98,1; 99,9] |
| **Kızamıkçık** (titre ≥10 IU/mL) | **1. dozdan sonra** | %97,3 [95,5; 98,5] | %98,7 [97,3; 99,5] | % 97,8 [96,0; 98,9] |
| | **2. dozdan sonra** | %99,4 [98,3; 99,9] | %99,4 [98,1; 99,9] | %99,6 [98,4; 99,9] |
| **Suçiçeği** (titre ≥5 gp ELISA birim/mL) | **1. dozdan sonra** | %93,1 [90,6; 95,1] | %97,0 [95,1; 98,4] | %96,5 [94,4; 98,0] |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **2. dozdan sonra** | %100 [99,3; 100] | %100 [99,2; 100] | %100 [99,2; 100] |

Kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeğine karşı 2. dozdan sonraki geometrik ortalama titreler (GMT'ler) tüm yaş kategorilerinde benzer iken, kızamığa karşı GMT'ler ilk dozu 9 aylıkken alan çocuklarda ilk dozu 11 veya 12 aylıkken alan çocuklara kıyasla daha düşüktü.

PROQUAD'ın ikinci dozunu alan çocuklar
İki klinik çalışmada, 1.035 gönüllüye PROQUAD'ın ikinci dozu ilk dozdan yaklaşık 3 ay sonra uygulanmıştır. Aşı yanıt oranları kızamık için %99,4, kabakulak için %99,9, kızamıkçık için %98,3 ve suçiçeği için %99,4'dü (≥5 gpELISA ünitesi/ mL). PROQUAD'ın ikinci dozundan sonra geometrik ortalama titreler (GMT'ler) kızamık, kabakulak ve kızamıkçığın her biri için yaklaşık 2 kat ve suçiçeği için yaklaşık 41 kat yükselmiştir (güvenlilik bilgisi için Bkz. Bölüm 4.8).

PROQUAD'ın 2 dozunu intramüsküler veya subkutan yolla alan çocuklar
Bir klinik çalışmada, 405 çocuk İM veya subkutan uygulama yoluyla PROQUAD'ın 2 dozunu almıştır. İntramüsküler uygulama yoluyla uygulanan iki doz PROQUAD, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeğine karşı antikor titreleri ve antikor yanıt titreleri bakımından subkutan yolla uygulanan iki doz ile aynı derecede immünojenikti.

PROQUAD'ı MSD tarafından üretilen canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) ve kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısıyla primer aşılamadan sonra alan 4-6 yaşında alan çocuklar
PROQUAD'ın immünojenitesi ve güvenliliği MSD tarafından üretilen canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) ile kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısını çalışmaya girmeden en az 1 ay önce almış 4-6 yaş arası 799 çocukta yürütülen bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

PROQUAD dozundan sonra kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği GMT'leri, ayrı enjeksiyon bölgelerine eş zamanlı uygulanan MSD tarafından üretilen canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) ile kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının ikinci dozundan sonraki GMT'ler ile benzerdi. Ayrıca, kızamık, kabakulak, kızamıkçık GMT'leri plaseboyla eş zamanlı uygulanan MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısının ikinci dozundan sonraki GMT'ler ile benzerdi (güvenlilik bilgisi için Bkz. Bölüm 4.8).

İmmün yanıtın kalıcılığı
Aşılamadan 1 yıl sonra antikorların kalıcılığı bir klinik çalışmaya katılan 2.108 gönüllünün bir alt grubunda değerlendirilmiştir. PROQUAD'ın tek bir dozunu alan kişilerde aşılamadan 1 yıl sonraki antikor kalıcılık oranları kızamık için %98,9 (1.722/1.741), kabakulak için %96,7 (1.676/1.733), kızamıkçık için %99,6 (1.796/1.804) ve suçiçeği için (≥5 gpELISA ünitesi/ mL) için %97,5'di (1.512/1.550).

MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısıyla elde edilen deneyim, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüslerine karşı antikorların primer aşılamadan sonra 11-13 yaş arası çocukların çoğunda halen saptandığını göstermektedir. Canlı suçiçeği aşısının (Oka/Merck) bir dozunu alan sağlıklı gönüllülerdeki klinik çalışmalarda, ölçülebilir suçiçeği antikorları aşılamadan sonra 10 yıla kadar test edilen kişilerin çoğunda mevcuttu.

Suçiçeği aşısının uzun dönemli etkililiğine ilişkin gözlem çalışmaları

A.B.D.'de yürütülen iki gözlemsel etkililik çalışmasının takip verileri geniş kapsamlı suçiçeği aşılamasının suçiçeği riskini yaklaşık %90 oranında azalttığını ve korumanın hem aşılanmış hem de aşılanmamış bireylerde en az 15 yıl boyunca devam ettiğini doğrulamıştır. Bu veriler suçiçeği aşılamasının aşılanan bireylerde herpes zoster riskini azaltabildiğini ortaya koymaktadır.

Uzun süreli ileriye dönük bir kohort çalışması olan ilk çalışmada, 1995 yılında yaşamın ikinci yılında suçiçeği aşısı uygulanan yaklaşık 7.600 çocuk suçiçeği ve herpes zosterin görülme sıklığını hesaplamak amacıyla 14 yıl boyunca aktif şekilde izlenmiştir. Tüm takip döneminde, aşılanan çocuklarda suçiçeği insidansı aşı öncesi dönemde aynı yaştan çocuklara kıyasla yaklaşık 10 kat daha düşüktü (çalışma döneminde hesaplanan aşı etkililiği %73 - %90 arasındaydı). Herpes zoster açısından, suçiçeği aşısı uygulanan çocuklarda takip döneminde görülen herpes zoster vakalarının sayısı, aşı öncesi dönemde daha önce yabanıl tip suçiçeğine maruz kalmış aynı yaştan çocuklarda beklenen oranlara kıyasla daha düşüktü (relatif risk = 0,61, %95 güven aralığı 0,43 - 0,89). Yeni gelişen suçiçeği ve zoster vakaları genellikle hafifti.

İkinci uzun dönemli takip çalışmasında, her biri rastgele seçilmiş 5-19 yaş arası yaklaşık 8.000 çocuk ve adölesandan oluşan bir örneklemde olmak üzere, 1995'den (aşı öncesi çağ) 2009'a kadarki 15 yıllık dönemde suçiçeği insidansına ilişkin beş kesitsel araştırma yapılmıştır. Sonuçlar tüm yaş gruplarında hem aşılanmış hem de aşılanmamış çocuklarda ve adölesanlarda 1995-2009 arasında suçiçeği oranlarında toplam %90 - % 95 arasında (yaklaşık 10-20 kat) kademeli bir azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca, tüm yaş gruplarında suçiçeğine bağlı hastaneye yatış oranlarında yaklaşık %90 oranında (yaklaşık 10 kat) azalma olmuştur.

Pazarlama Sonrası Gözlemsel Güvenlilik Takip Çalışması
PROQUAD ile aşılanan 12 aylıktan 12 yaşa kadar 69.237 çocuğu ve eş zamanlı olarak MSD tarafından üretilen kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı ve canlı suçiçeği aşısı (Oka/Merck) uygulanan geçmişteki bir karşılaştırma grubunda yer alan benzer özelliklere sahip 69.237 çocuğu içeren bir gözlem çalışmasında güvenlilik değerlendirilmiştir. İlk dozdan sonra 30 gün içinde ortaya çıkan ateşli nöbetlerin insidansının değerlendirilmesine ek olarak (Bkz. Bölüm 4.8) çalışma ilk veya ikinci dozdan sonraki 30 günlük dönemde PROQUAD'ın genel güvenliliğini değerlendirmiştir. İlk dozdan sonra ateşli nöbetlerde artışın dışında, birinci veya ikinci dozdan sonra hiçbir güvenlilik sorunu tespit edilmemiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

## 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klasik klinik dışı çalışmalar gerçekleştirilmemiştir; ancak, Kısa Ürün Bilgisinin diğer bölümlerinde sunulan verilerin dışında, klinik güvenlilik açısından önemli olduğu kabul edilen hiçbir klinik dışı sorun yoktur.

# 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

## 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz
Sükroz

Hidrolize jelatin (domuz kaynaklıdır)
Üre
Sodyum klorür
Sorbitol (E 420)
Monosodyum L-glutamat monohidrat
Sodyum fosfat
Sodyum bikarbonat
Potasyum fosfat
Potasyum klorür
Hanks tuzlarını içeren medyum 199
Minimum Esansiyel Medyum, Eagle (MEM)
Neomisin
Fenol kırmızısı
Hidroklorik asit (HCl) (pH'ı ayarlamak için)
Sodyum hidroksit (NaOH) (pH'ı ayarlamak için)

Çözücü
Enjeksiyonluk su

## 6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, aşı diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

## 6.3 Raf ömrü

18 ay.
Sulandırıldıktan sonra aşı hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte, firma-içi çalışmalarda 20°C - 25°C arasındaki sıcaklıklarda 30 dakika stabilite gösterilmiştir.

## 6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

İki°C - 8°C arasındaki sıcaklıklarda (buzdolabında) saklanmalıdır ve taşınmalıdır. Işıktan korumak için ürün orijinal ambalajında saklanmalıdır.
Dondurmayınız.
Sulandırılmış tıbbi ürünün saklama koşulları için Bkz. Bölüm 6.3.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir paket, tıpa (bütil kauçuk) takılmış 1 adet flakon (Tip I cam) içerisinde toz ve uç kapaklı (stiren bütadien kauçuk) ve piston tıpalı (bromobütil veya klorobütil kauçuk) 1 adet önceden doldurulmuş enjektör (Tip I cam) içerisinde çözücü içerir.

Kullanıma hazır enjektör için iki ayrı iğne ile birlikte 1'lik paketlerde bulunur.

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

Çözücü ile karıştırılmadan önce, toz aşı beyaz- açık sarı arası renkte, kompakt, kristalimsi toz şeklindedir. Çözücü berrak ve renksiz sıvıdır. Tamamen sulandırıldıktan sonra aşı berrak, açık sarı ile açık pembe arası renkte bir sıvıdır. Aşıyı sulandırmak için sadece ambalajda verilen çözücüyü kullanınız çünkü bu çözücü aşıyı inaktive edebilecek koruyucu maddeler veya diğer antiviral maddeler içermez.

Enfeksiyöz ajanların bir kişiden diğerine bulaşmasını önlemek için, her hastada ayrı bir steril enjektör ve iğne kullanılması önemlidir.

Bir iğne sulandırma için diğer ayrı yeni iğne enjeksiyon için kullanılmalıdır.

PROQUAD başka aşılarla aynı enjektör içerisinde karıştırılmamalıdır.

Hazırlama Talimatları
İğnenin takılabilmesi için nazikçe enjektörün ucuna yerleştirilmelidir ve döndürülerek emniyeti sağlanmalıdır.
Enjektör içeriğinin tamamını, içerisinde toz bulunan flakona enjekte ediniz. Tozun tamamen çözünmesi için yavaşça çalkalayınız.

Uygulamadan önce herhangi yabancı partiküllü madde ve/veya anormal fiziksel görünüş tespiti için sulandırılmış aşı görsel olarak incelenmelidir. Herhangi birinin gözlenmesi durumunda aşıyı atınız.

**POTENS KAYBININ ÖNLENMESİ İÇİN, AŞININ SULANDIRILDIKTAN HEMEN SONRA UYGULANMASI TAVSİYE EDİLİR. SULANDIRILMIŞ AŞI 30 DAKİKA İÇERİSİNDE KULLANILMAZSA ATINIZ.**

**Sulandırılmış aşıyı dondurmayınız.**

Sulandırılmış aşının tüm içeriğini flakondan enjektöre çekiniz. İğneyi değiştiriniz ve tüm hacmi subkutan veya intramüsküler yolla enjekte ediniz.
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
Faks: (0212) 355 02 02

## 8. RUHSAT NUMARASI

2017/194

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.04.2017
Ruhsat yenileme tarihi: 31.03.2022

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ