

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)
Steril

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..... toplam 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.

Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 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 pnömokok serotiplerine karşı sağlanan korumaya dair bilgi bölüm 4.4 ve 5.1'de bulunmaktadır.

SYNFLORIX farklı coğrafi bölgelerdeki epidemiyolojik değişkenliklerin yanısıra farklı yaş gruplarındaki pnömokokal hastalıkların etkisini dikkate alan resmi sağlık önerilerine dayanarak kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

SYNFLORIX kullanımı bağışıklık takvimi resmi sağlık önerilerine dayandırılmalıdır.

6 hafta ile 6 aylık arası bebeklerde

Üç dozluk primer seri

Optimal korumayı sağlamak için önerilen bağışıklama serileri her biri 0,5 mL'den oluşan 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 (dördüncü) doz, son primer dozun en az 6 ay sonrasında, önerilir ve 9 aylıktan itibaren (tercihen 12. ve 15. aylar arasında) verilebilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

İki dozluk primer seri

Alternatif olarak, SYNFLORIX rutin infant bağışıklama programının parçası olarak verildiğinde, her biri 0,5 mL'den oluşan 3 dozluk bir seri halinde verilebilir. İlk doz 6 haftalıktan itibaren, ikinci doz ise ilk dozdan 2 ay sonra uygulanabilir. Rapel (üçüncü) doz, son primer dozun en az 6 ay sonrasında önerilir ve 9 aylıktan itibaren (tercihen 12. ve 15. aylar arasında) verilebilir.(bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Gebeliğin 27-36. haftasında (preterm) doğan bebekler

Gebeliğin en az 27. haftasından sonra doğan preterm bebeklerde önerilen bağışıklama serisi, her biri 0,5 mL 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 (dördüncü) doz uygulanması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Daha önce aşılanmamış olan 7 ay ve üzeri bebekler ve çocuklar

- 7-11 aylık bebekler: Aşılama takvimi, dozlar arasında en az 1 ay olmak kaydıyla 0,5 mL'lik 2 primer dozu kapsamaktadır. Rapel (üçüncü) dozun yaşamın 2. yılında, son dozdan en az 2 ay sonra olmak kaydıyla uygulanması önerilir.

- 12 ay-5 yaş arası çocuklar: Aşılama takvimi dozlar arasında en az 2 aylık ara ile 0,5 mL'lik iki dozdan oluşur.

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

SYNFLORIX altta yatan rahatsızlıkları nedeniyle (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, orak hücre hastalığı (SCD) veya dalak disfonksiyonu gibi) invazif pnömokokal hastalığa yatkın kişilerde, aşılama başlanan 6 haftalıktan 6 aylık bebeklerde 3 dozluk programın primer aşılama olarak verilmesi gerekliliği hariç olmak üzere, yukarıda bahsedilen programlara göre verilebilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Geçerli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik 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**

İyi klinik uygulamalar yaklaşımı gereğince, özellikle daha önceki bağışıklama ve istenmeyen olayların ortaya çıkma ihtimali ile ilişkili olarak, bağışıklama öncesi bebeğin/çocuğun tıbbi özgeçmişini gözden geçirilmeli ve fiziki muayene yapılmalıdır.

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. haftasında ve daha önce doğanlar) ve özellikle solunum sistemi gelişimi eksikliği hikayesi olanlarda primer bağışıklama serilerinin uygulanmasında potansiyel apne riskine karşı 48-72 saat respiratuvar izlem gerekmektedir. Bu grup yenidoğanlarda aşılanmanın yararı yüksek olduğundan, aşılanma alıkonmamalı ve ertelenmemelidir.

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

2 yaşından itibaren çocuklarda herhangi bir aşılanma sonrasında veya hatta öncesinde iğne ile enjeksiyona psikojenik bir yanıt olarak senkop (bayılma) görülebilir. Bayılmalara bağlı yaralanmaları önlemek için gerekli prosedürlerin hazır olması önemlidir.

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

Aşının Sağladığı Korumaya İlişkin Bilgiler

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

SYNFLORIX'in, aşının içeriğinde bulunmayan çapraz-reaktif 19A serotipi haricindeki diğer pnömokok serotiplerine karşı (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler) 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, aşımın içeriğinde bulunan serotiplerin ve çapraz-reaktif 19A serotipinin neden olduğu invazif pnömokok hastalığına, pnömoniye ve otitis media'ya karşı korumayabilir. Bununla birlikte, aşıda bulunan *Streptococcus pneumoniae* serotipleri haricinde birçok mikroorganizmanın da otitis media ve pnömoniye neden olmasından dolayı bu hastalıklara karşı sağlanan korumanın sınırlı ve aşımın içeriğinde bulunan serotipler ve çapraz-reaktif 19A serotipinin neden olduğu invazif hastalığa karşı sağlanan korumadan belirgin ölçüde daha düşük olması beklenmektedir (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).

Aşılama serilerinde, çocukların yaşlarına uygun olan SYNFLORIX doz rejimi uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

İmmünoşüpresif Tedavi ve İmmün Yetmezlik

Çocuklarda immünoşüpresif tedavi kullanımı, genetik bozukluk, HIV enfeksiyonu, doğum öncesi anti-retroviral tedavi ve/veya HIV maruziyeti veya diğer sebeplerle bağışıklık cevabı yetersizliği, aşılama karşı antikor yanıtını zayıflatabilir.

HIV enfeksiyonlu bebekler (DSÖ sınıflandırmasına göre asemptomatik veya hafif semptomları olan), HIV pozitif annelerden doğan HIV negatif bebekler, orak hücre hastalığı olan çocuklar ve dalak disfonksiyonu olan çocuklar için güvenilirlik ve immünojenite verileri mevcuttur (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve 5.1 Farmakodinamik özellikler). Diğer spesifik immün yetmezliği olan gruplarda yer alan kişiler için SYNFLORIX'e ilişkin güvenilirlik ve immünojenite verileri mevcut değildir ve aşılama bireysel bazda değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Konjuge pnömokok aşısı kullanımı *Streptococcus pneumoniae* kaynaklı invazif hastalık açısından yüksek riske yol açan rahatsızlıkların (orak hücreli anemi, aspleni, HIV enfeksiyonu, kronik hastalık veya immün sistemin baskılandığı durumlar) görüldüğü 2 yaş ve üzeri çocuklarda 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı kullanımının yerini tutmayabilir. Önerildiğinde, risk altında olan ve SYNFLORIX ile primer aşılama yapılmış 24 ay ve üzeri çocuklarda 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı uygulanmalıdır. Konjuge pnömokok aşısı (SYNFLORIX) ve 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı arasındaki süre en az 8 hafta olmalıdır. SYNFLORIX ile primer aşılama yapılmış çocuklara polisakkarit pnömokok aşısı uygulamasının polisakkarit pnömokok ya da konjuge pnömokok aşısından ilave dozlara yetersiz duyarlılığa neden olup olmayacağını gösteren veriler mevcut değildir.

Antipiretiklerin Profilaktik Kullanımı

Aşılamadan önce veya aşılamadan hemen sonra profilaktik amaçla antipiretik uygulanması, aşılama sonrası febril reaksiyonların şiddetini ve insidansını azaltır. Profilaktik amaçla antipiretik uygulanması, ateş şikayetinde azalmaya neden olmakla birlikte febril konvülsiyon gibi ateş ile ilişkili şikayetlerin önlenmesinde etkili değildir. Parasetamol ve ibuprofen ile elde edilen klinik veriler profilaktik parasetamol kullanımının ateş oranını azaltırken, profilaktik ibuprofen kullanımının ateş oranını azaltmada kısıtlı etki gösterdiğini düşündürmektedir. Klinik

verilere göre, profilaktik parasetamol kullanımı SYNFLORIX'e karşı bağışıklık cevabını azaltabilmektedir. Ancak bu gözlemin klinik olarak anlamlılığı 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.

Takip Edilebilirlik

Biyolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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 (TT konjugat), 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 konjugat), önceden 3 doz SYNFLORIX ile aşılanmış çocuklarda ikinci yaşta bir rapel 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 konjugat, 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:

Klinik veriler, aşılama sonrası olası febril reaksiyon oranını azaltmak için profilaktik parasetamol uygulamasının SYNFLORIX'e karşı bağışıklık yanıtını azaltabileceğini

göstermektedir. Ancak, ilgili gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir (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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

İnvazif pnömokok hastalığına yatkınlık oluşturan altta yatan koşullara sahip hastalarda (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu, orak hücre hastalığı (SCD) ya da splenik disfonksiyon gibi) Synflorix, yukarıda belirtilen şemaya göre uygulanabilir, ancak aşılama 6 aylıktan önce başlanan bebeklerde birincil aşılama olarak 3-dozluk şema uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Pediyatrik Popülasyon:

Synflorix'in 5 yaş üzeri çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Genel tavsiye:

SYNFLORIX'in yetişkinlerde kullanımı hedeflenmemiştir. İnsanlarda gebelik ve emzirme sırasında kullanımına ve hayvan üreme çalışmalarına ilişkin veri yoktur.

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 / Fertilite

Hayvan üreme çalışmalarına ilişkin veriler yeterli değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Çocuklarda kullanılması nedeniyle geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

SYNFLORIX'in güvenlilik değerlendirmesinin dayandığı klinik çalışmalarda 63.905 doz SYNFLORIX 22.429 sağlıklı bebekte ve 137 preterm infantta primer aşılama uygulanmıştır. 19.466 çocuğa ve 116 preterm infanta 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 sonrası en sık gözlenen advers reaksiyonlar tüm dozların % 41'i ve % 55'inde sırasıyla enjeksiyon bölgesinde kızarıklık ve iritabiledir. Rapel aşılama

takiben en sık gözlenen advers reaksiyonlar enjeksiyon bölgesinde ağrı ve iritabilitedir ve bu advers reaksiyonlar sırasıyla yaklaşık olarak % 51 ve % 53 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.

Primer aşılama serisini takiben 12 aydan küçük infantlar ve 12 aydan büyük çocuklarda, enjeksiyon bölgesinde ağrı dışında lokal reaktijenite benzerdir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı insidansı yaşla birlikte artmıştır: 12 aydan küçük infantların % 39'undan fazlasında, 12 aydan büyük çocukların %58'inden fazlasında ağrı olduğu bildirilmiştir.

Rapel aşılama sonrasında 12 aydan büyük çocuklarda enjeksiyon yeri reaksiyonları yaşama olasılığı, SYNFLORIX ile primer aşılama sırasında bebeklerde gözlenen oranlar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.

12 ila 23 aylık çocuklarda yakalama (*catch-up*) dozundan sonra, primer ve rapel aşılama sırasında bebeklerde gözlenen oranlar ile karşılaştırıldığında ürtiker daha sık bildirilmiştir (yaygın olmayan sıklık).

Eş zamanlı olarak tam hücreli boğmaca aşısı uygulanan çocuklarda reaktijenite 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 $>39^{\circ}\text{C}$ ateşi 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 sonrası 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 sonrası 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 hastalıklar

Çok yaygın: İritabilite

Yaygın olmayan: Anormal ağlama

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uykululuk hali (sersemlik)

Seyrek: Konvülsiyonlar (febril konvülsiyonlar dahil)

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Kawasaki hastalığı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İshal, kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Ürtiker

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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)

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

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı (2 – 5 yaş arası)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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 enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olması ihtimali SYNFLORIX'in primer serileri sırasında infantlarda görülen oranlarla karşılaştırıldığında daha yüksektir.

12-23 aylık çocukların yakalama dozunu takiben, primer ve rapel doz uygulaması esnasında gözlemlenen infantların oranına kıyasla ürtiker daha sık (yaygın olmayan) bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası veriler
Bağışıklık sistemi hastalıkları
Çok seyrek: Anafilaksi

Sinir sistemi hastalıkları
Seyrek: Hipotonik-hiporesponsif episod

Özel popülasyonlar

SYNFLORIX'in güvenliliği, primer aşılama yapılan 83 HIV pozitif (HIV+/+) bebek (DSÖ sınıflandırmasına göre asemptomatik veya hafif semptomları olan), HIV pozitif annelerden doğmuş 101 HIV negatif bebek (HIV+/-) ve orak hücre hastalığı (SCD) olan 50 bebekte değerlendirilmiştir. Bunlardan sırasıyla 76, 96 ve 49 bebek bir rapel doz almıştır. SYNFLORIX'in güvenliliği aynı zamanda aşılamanın 7-11 aylıkken başlatıldığı, tümüne rapel aşı uygulanmış SCD'li 50 çocukta ve aşılamanın 12-23 aylıkken başlatıldığı SCD'li 50 çocukta değerlendirilmiştir. Bulgular bu yüksek riskli gruplar ve sağlıklı çocuklar arasında SYNFLORIX için benzer reaktogenisite ve güvenlilik profiline işaret etmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Pnömonokokal aşılarda
ATC kodu: J07AL52

1. 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 sebeplerindedir. 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.

2. Klinik çalışmalarda etkinlik ve etkililik:

Finlandiya'da büyük ölçekli, çift kör, küme randomize, kontrollü bir faz III/IV klinik çalışmada (FinIP), çocuklar iki infant aşılama programına göre 4 grup olarak randomize edilmiş [2-doz

(3, 5 aylıkken) veya 3 doz (3, 4, 5 aylıkken) ve primer aşılama programını takiben 11 aylıkken bir rapel dozu] ve bu gruplara ya SYNFLORIX (kümelerin 2/3'ü) ya da kontrol olarak hepatit aşısı (kümelerin 1/3'ü) uygulanmıştır. Yakalama kohortlarında, ilk aşılama sırasında 7-11 aylık olan çocuklara bir rapel dozunun takip ettiği 2 dozluk ilk aşı programına göre SYNFLORIX veya hepatit B kontrol aşısı uygulanırken, ilk aşılama sırasında 12-18 aylık olan çocuklara ya 2 doz SYNFLORIX ya da hepatit A kontrol aşısı uygulanmıştır. İnvaziv hastalık ve hastanede teşhis edilmiş pnömoni için ilk aşılama sonrası ortalama takip süresi 24 ila 28 aydır. İç içe tasarlanmış bir çalışmada, bebekler nazofarengeal taşıma ve ebeveynler tarafından bildirilen tanısı hekim tarafından konulmuş AOM üzerindeki etkiyi değerlendirmek üzere yaklaşık 21 aylık olana kadar takip edilmiştir.

Arjantin, Panama ve Kolombiya'da yürütülen geniş ölçekli faz III, randomize, çift kör klinik araştırmada (Klinik Otitis Media ve Pnömoni Çalışması- COMPAS), 6 ila 16 haftalık sağlıklı bebekler, 2, 4 ve 6 aylık zamanlarında SYNFLORIX veya hepatit B kontrol aşısının sonrasında 15 ila 18 aylık zamanlarında sırası ile SYNFLORIX veya hepatit A kontrol aşısı almıştır.

2.1 İnvazif pnömokok hastalığı (İPH) (sepsis, menenjit, bakteriyemik pnömoni ve bakteriyemi dahil)

Kayıt esnasında 7 aydan küçük olan infant grubunda etkinlik/etkililik

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

Tablo 1: Aşı serotipi İPH vakalarının sayısı ve en az bir aşı dozu alan kayıt esnasında 7 aydan küçük infantlarda aşının etkinliği (FinIP) veya etkililik (COMPAS) (tümüyle aşılanmış infant grubu)

İPH Tipi	FinIP					COMPAS		
	İPH Vakalarının Sayısı			VE (%95 GA)		İPH Vakalarının Sayısı		VE (%95 GA)
	SYNFLORIX 3+1 programı	SYNFLORIX 2+1 programı	Kontrol ⁽²⁾	3+1 programı	2+1 programı	SYNFLORIX 3+1 programı	Kontrol	3+1 programı
	(N=10.273)	(N=10.054)	(N=10.200)			(N=11.798)	(N=11.799)	
Aşı serotipi İPH ⁽¹⁾	0	1	12	%100 ⁽³⁾ (82,8; 100)	%91,8 ⁽⁴⁾ (58,3; 99,6)	0	18	%100 ⁽⁵⁾ (77,3;100)
Serotip 6B İPH	0	0	5	%100 (54,9; 100)	%100 (54,5; 100)	0	2	-
Serotip 14 İPH	0	0	4	%100 (39,6; 100)	%100 (43,3; 100)	0	9	%100 (49,5;100)

İPH invazif pnömokokal hastalık

VE Aşının etkinliği (FinIP) veya etkililik (COMPAS)

N her gruptaki olgu sayısı

GA Güven Aralığı

(1) FinIP'de serotip 6B ve 14'den ayrı olarak, kültür ile teyit edilmiş aşı serotipi İPH vakaları 7F (SYNFLORIX 2+1 kümesinde 1 vaka), 18C, 19F ve 23F'yi (her kontrol kümesinde 1 vaka) içerir. COMPAS'da serotip 6B ve 14 dahil olmak üzere kontrol grubunda serotip 5 (2 vaka), 18C (4 vaka) ve 23F (1 vaka) tespit edilmiştir.

- (2) 2 grup infant kontrol kümesi havuza alınmıştır.
 (3) p-değeri<0,0001
 (4) p-değeri=0,0009
 (5) ATP kohortunda VE % 100'dür (%95 GA: 74,3-100; 0'a karşı 16 vaka)

FinIP çalışmasında kültür ile teyit edilmiş herhangi bir serotipin sebep olduğu İPH'ye karşı gözlenen VE 3+1 takvimi için %100 (%95 GA, 85,6 – 100, 14 vakaya karşılık 0 vaka), 2+1 takvimi için %85,8 (%95 GA, 49.1 – 97.8, 14 vakaya karşılık 2 vaka) ve primer aşılama takviminden bağımsız olarak %93,0 (%95 GA, 74,9 – 98,9; 14 vakaya karşılık 2 vaka) olmuştur. COMPAS çalışmasında ise % 66,7 (%95 GA, 21,8-85,9; 21 vakaya karşılık 7 vaka).

Yakalama (catch-up) immünizasyonunun ardından etkinlik

Yakalama gruplarındaki 15.447 çocuk arasında, SYNFLORIX gruplarında kültür ile teyit edilmiş hiçbir İPH vakası olmazken, kontrol gruplarında 5 aşı serotipi İPH (serotipler 4, 6B, 7F, 14 ve 19F) vakası gözlenmiştir.

2.2 Pnömoni

Pnömoniyeye karşı etkililik COMPAS çalışmasında değerlendirilmiştir. 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 aydı (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 aydı (4 ila 51 ay arasında değişmektedir). Her iki analizde 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, COMPAS çalışması ara analizlerde (olay temelli; birincil amaç) çalışmanın başlangıcını takip eden 38 ay süresinde 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 teyit edilen TKP vakaları olarak tanımlanmaktadır.

Ara analizlerde O-TKP'ye karşı görülen aşı etkililiği aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: 3 doz SYNFLORIX veya bir kontrol aşısından sonra bakteriyel olması muhtemel TKP'li olguların sayısı ve yüzde oranı ve aşının etkililiği (ATP kohort)

SYNFLORIX N=10.295		Kontrol aşısı N=10.201		Aşının etkililiği %95 GA
n	% (n/N)	n	% (n/N)	
240	%2,3	304	%3,0	%22,0 (7,7; 34,2)

N her gruptaki olgu sayısı

n/% üçüncü dozun uygulanmasından 2 hafta sonrasında başlayıp herhangi bir zamanda bakteriyel olması muhtemel TKP'nin ilk atağını rapor eden olguların sayısı

GA güven aralığı

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 başlangıcından itibaren 48 aylık uzun bir gözlem süresince, 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. Halen, 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.

FinIP çalışmasında, hastanede teşhis edilen pnömoni olgularını (pnömoni için ICD 10 kodları esas alınarak belirlenen) azaltma bakımından aşı etkinliği, 3+1 bebek takviminde %26,7 (%95 GA: 4,9; 43,5) ve 2+1 bebek takviminde %29,3 (%95 GA: 7,5; 46,3) şeklinde olmuştur. Yakalama dozunda aşı etkinliği, 7-11 ay kohortunda %33,2 (%95 GA: 3,0; 53,4), 12-18 ay kohortunda ise %22,4 (%95 GA: -8,7; 44,8) olarak görülmüştür.

2.3. Akut Otitis Media (AOM)

Protein D içeren pnemokoksik konjugat aşular ile COMPAS ve POET (Pnömokokal Otitis Media Etkililik Deneyi) olmak üzere iki etkililik çalışması gerçekleştirilmiştir: Sırasıyla SYNFLORIX ve araştırma amaçlı 11-değerli konjugat aşı (ayrıca serotip 3 içeren).

COMPAS'ta, 7.214 denek [Toplam Aşılınmış Kohort (TAK)] AOM etkinlik analizine dahil edilmiş olup; bunlardan 5989'u ATP kohortunda olmak üzere (Tablo 3).

Tablo 3: COMPAS'da AOM ⁽¹⁾'ye karşı aşı etkililiği

AOM sebebi veya tipi	Aşı etkililiği (%95 GA)
	ATP ⁽²⁾
Klinik AOM	%16,1 (-1,1; 30,4) ⁽³⁾
Herhangi bir pnömokok serotipi	%56,1 (13,4;77,8)
10 pnömokokal aşı serotipleri	%67,1 (17,0; 86,9)
Tiplendirilemeyen <i>Haemophilus influenzae</i> (NTHi)	%15,0 ⁽⁴⁾ (-83,8;60,7)

GA Güven aralığı

(1) İlk vaka

(2) 3üncü doz sonrası 2nci haftadan itibaren maksimum 40 haftalık periyod boyunca

(3) Önceden tanımlanmış kriterlere göre sayısal olarak anlamlı olmayan (tek taraflı p=0,032). Ancak, TAK kohortunda, AOM klinik vakalarına karşı aşı etkililiği %19'du (%95 GA: 4,4; 31,4)

(4) İstatistiksel olarak anlamlı değil

Çek Cumhuriyeti ve Slovakya'da yürütülen bir diğer geniş, POET çalışmasında, 4.097 infanta (ATP kohort) SYNFLORIX'in 10 serotipini (etkinliği gösterilmemiş olan serotip 3 ile birlikte) içeren ya da 11-valan araştırma aşısı (11Pn-PD) ya da 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 etkililiği %52,6 (%95 GA: 35,0; 65,5) bulunmuştur. İlk AOM atağına karşı serotip spesifik etkililik serotip 6B (%86,5, %95 GA: 54,9; 96,0), 14 (%94,8, %95 GA: 61,0; 99,3), 19F (%43,3; %95 GA: 6,3; 65,4) ve 23F (%70,8, %95 GA: 20,8; 89,2) için gösterilmiştir. Aşının diğer serotipleri için AOM vakalarının sayısı herhangi bir etkililik çıkarımı yapabilmek için çok kısıtlıdır. Herhangi bir pnömokok serotipinden kaynaklanan bütün AOM ataklarına karşı etkililik %51,5'tir (%95 GA: 36,8; 62,9). İlk NTHi AOM episoduna karşı aşı etkililiği %31,1'dir (%95 GA: -3,7; 54,2, anlamlı değil). Herhangi bir NTHi AOM epizoduna karşı etkililik %35,3'dür (%95 GA: 1,8; 57,4). Etiyolojiye bakılmaksızın otitis media'nın klinik ataklarından herhangi birisine karşı öngörülen aşı etkililiği %33,6 bulunmuştur (%95 GA: 20,8; 44,3).

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

COMPAS çalışmasında (bildirilmiş birkaç vakaya istinaden) ya da POET çalışmasında, aşıda bulunmayan/ aşıyla ilişkili olmayan serotiplerden veya diğer patojenlerden kaynaklanan AOM insidansında herhangi bir artış görülmemiştir.

Ebeveynler tarafından bildirilen tanısı hekim tarafından konulmuş AOM'ye karşı etkinlik FinIP çalışması kapsamında iç içe tasarıma sahip bir çalışmada araştırılmıştır. Aşı etkinliği aşılınmış bebek kohortunda bu AOM sonlanım noktası açısından 3+1 programı için %6,1 (%95 GA: -2,7; 14,1) ve 2+1 programı için %7,4'tür (%95 GA: -2,8; 16,6).

2.4 Nazofarengal taşınmanın etkisi (NPC)

SYNFLORIX'in nazofarengal taşınma üzerindeki etkisi Finlandiya'da yapılan FinIP küme çalışması (5.023 gönüllü) ve COMPAS çalışması (1.700 gönüllü) olmak üzere 2 çift kör randomize çalışmada, etkisiz bir kontrol kullanılarak araştırılmıştır.

Hem COMPAS hem de iç içe tasarıma sahip Finlandiya çalışmasında, SYNFLORIX rapel sonrası aşı dışı (aşıyla ilişkili olanlar hariç) serotiplerde belirgin bir artış ile aşı tipi taşımayı azaltmıştır. Bulgular COMPAS'da yürütülmüş tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte tümü dikkate alındığında genel pnömokokal taşımada azalma eğilimi söz konusudur. Her iki çalışmada da, ayrı ayrı 6B ve 19F serotiplerinde anlamlı bir azalma mevcuttur. İç içe tasarıma sahip Finlandiya çalışmasında, ayrı ayrı 14, 23F serotipleri ve 3 dozluk ilk aşı programında çapraz reaktif serotip 19A için anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Bir klinik çalışmada NPC HIV pozitif bebeklerde (N = 83) ve HIV pozitif annelerden doğmuş HIV negatif bebeklerde (N=101) değerlendirilmiş ve HIV negatif annelerden doğmuş HIV negatif bebeklerle (N=100) karşılaştırılmıştır. HIV maruziyeti veya enfeksiyonu SYNFLORIX'in, 24-27 aylık yaşa kadar, yani rapel aşığı takiben 15 aya kadar pnömokokal taşıma üzerindeki etkisini değiştirir görünmemiştir.

3) Pazarlama sonrası izlemde etkililik

Brezilya’da SYNFLORIX, bebeklerde 3+1 takvimi kullanılarak (2, 4 ve 6 aylıkken uygulanan dozlarla birlikte 12 aylıkken uygulanan rapel dozu), 2 yaşına kadarki çocuklar için ise yakalama kampanyası dahil edilerek ulusal bağışıklama programına (NIP) eklenmiştir. SYNFLORIX ile aşılardan sonraki yaklaşık 3 yıllık gözetime izleme dayalı olarak, eşleşmiş bir vaka kontrol çalışmasında, herhangi bir aşı serotipine bağlı kültür ya da PCR ile doğrulanan İPH’de, ilaveten 6B, 14 ve 19A serotiplerine bağlı İnvaziv Pnömonokokal Hastalık (İPH)’de anlamlı düşüş bildirilmiştir.

Tablo 4: Brezilya’da SYNFLORIX’in İPH’de etkinliğinin özeti

İPH Tipleri ⁽¹⁾	Uyarlanmış Etkinlik ⁽²⁾ % (%95 GA)
Herhangi bir aşı serotipi İPH ⁽³⁾	%83,8 (65,9;92,3)
- İnvazif pnömoni veya bakteriyemi	%81,3 (46,9;93,4)
- Menenjit	%87,7 (61,4;96,1)
Ayrı serotiplere bağlı İPH ⁽⁴⁾	
- 6B	%82,8 (23,8;96,1)
- 14	%87,7 (60,8;96,1)
- 19A	%82,2 (10,7;96,4)

(1) Kültür ya da PCR ile doğrulanan İPH

(2) Uyarlanmış etkinlik, SYNFLORIX ile aşılardan grupta, aşılardan gruba ile karşılaştırıldığında, karışıklığa neden olan faktörler için kontrol uygulanarak tespit edilen İPH’deki yüzde düşüşü gösterir.

(3) 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotipleri için kültür ya da PCR ile doğrulanan vakalar analize katkıda bulunmuştur.

(4) Karışıklığa neden olan faktörler için kontrollü etkinlik analizinde istatistiksel anlamlılığın ulaşıldığı ayrı serotipler (çok katlılık için uyarlama yapılmamıştır).

Finlandiya’da SYNFLORIX ulusal bağışıklama programına (NIP) bebeklerde 2+1 takvimi kullanılarak (3 ve 5 aylıkken uygulanan dozlarla birlikte 12 aylıkken uygulanan rapel dozu) yakalama kampanyası olmadan eklenmiştir. NIP öncesi ve sonrası dönemlerin karşılaştırması, kültür ile doğrulanan herhangi bir İPH’nin, herhangi aşı serotipine bağlı İPH’nin ve serotip 19A’ya bağlı İPH’nin insidansında anlamlı bir düşüşe işaret etmektedir.

Tablo 5: Finlandiya’da İPH oranları ve karşılık gelen oran azalmaları

İPH	100.000 kişi yıl başına insidans		Rölatif oran azalması ⁽¹⁾ % (%95 GA)
	NIP’ten önce	NIP’ten sonra	
Kültürle doğrulanan	62,9	12,9	80% (72;85)
Herhangi bir aşı serotipi ⁽²⁾	49,1	4,2	92% (86;95)
Serotip 19A	5,5	2,1	62% (20;85)

(1) Rölatif oran azalması, yaş ve sezon açısından eşdeğer özelliklere sahip aşılardan gruba (her biri SYNFLORIX NIP’e eklenmeden önce 3 yıllık sürelerle izlenmiştir) karşısında SYNFLORIX grubunda (NIP’e eklendikten sonra 3 yıl süreyle izlenmiştir) ≤5 yaş çocuklarda İPH insidansının ne ölçüde azaltıldığını göstermektedir.

(2) 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F ve 23F serotipleri için kültürle doğrulanan vakalar analize katkıda bulunmuştur.

Kanada'nın Quebec'te, 7-valanlı aşının 4,5 yıl süreyle kullanılmasının ardından bebek bağışıklama programına SYNFLORIX eklenmiştir (6 ayın altındaki bebeklere 2 primer doz ve 12. ayda bir rapel doz). SYNFLORIX'in kullanılmaya başlanmasından sonra, aşı için uygun olan grubun >%90'ında aşılama kapsayan 1,5 yıllık gözetime dayalı olarak, aşı serotipine bağlı İPH insidansında (büyük oranda serotip 7F hastalığına bağlı), aşı dışı serotiplere bağlı İPH insidansında eşzamanlı bir artışın eşlik etmediği bir düşüş gözlenmiştir. Genel olarak İPH insidansı, SYNFLORIX uygulanan gruplarda 35/100.000 kişi-yılı iken 7-valanlı aşı uygulanan gruplarda 64/100.000 kişi-yılı olarak istatistiksel anlamlılığa işaret etmiştir (p = 0,03). Bu tip gözlemsel çalışmalardan doğrudan bir sebep sonuç ilişkisi çıkarılamamaktadır.

4. İmmünojenisite verileri

4.1 İmmünolojik açıdan 7-valanlı PCV aşısına göre aşağı olmayan etkililik (non-inferiority)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerildiği üzere, invazif pnömokokal hastalığa karşı potansiyel etkililik değerlendirmesi SYNFLORIX ve daha önce koruyucu etkililiği 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 PVC 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 GA [güven aralığının] üst sınırı >%10) (Tablo 6). 6B ve 23F serotipleri için 2, 3 ve 4. aylarda aşılama infantların sırasıyla %65,9 ve %81,4'ü SYNFLORIX'in üçüncü dozundan bir ay sonraki antikör eşliğine (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 İPH'ye karşı etkili olduğu gözlemlendiğinden (Tablo 1) bu farklılıkların klinik anlamı net değildir.

Tablo 6: 3. dozdan bir ay sonra antikör konsantrasyonlarının ≥ 0.20 mikrogram/mL olduğu kişilerin yüzdeleri bakımından 7-valanlı aşı ile SYNFLORIX arasında yapılan karşılaştırmalı analiz

Antikor	SYNFLORIX		7-valanlı aşı		$\geq 0,20$ mikrogram/mL olanların %'lerindeki farklılık (7-valanlı aşı eksi SYNFLORIX)		
	N	%	N	%	%	%96,5 GA	
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

SYNFLORIX içeriğindeki ilave üç serotip (1, 5 ve 7F) için eşik değerlere ulaşan aşılama infantların 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.

Ortak olan 7 serotipe karşı SYNFLORIX tarafından ortaya çıkarılan post-primer antikör geometrik ortalama konsantrasyonları (GOK), 7-valan 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 aşındaki 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 (opsonofagositik miktar tayini) 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-rapel 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 etkililiği açısından bu bulguların etkisi bilinmemektedir. 7F serotipine verilen yanıt, her iki aşıda da ortak olan yedi serotiple aynı aralıktadır.

Ayrıca, aşılanan bireylerin %48,8'inin (%95 GA: 42,9;54,7) bir rapel dozdan bir ay sonra ≥ 8 OPA titresine ulaşmasıyla, SYNFLORIX'in çapraz reaktif serotip 19A'ya da bağışıklık yanıtını indüklediği de gösterilmiştir.

Yaşamın ikinci yılında dördüncü bir dozun (rapel) uygulanması, aşı-serotipleri ve çapraz reaktif 19A serotipi için ELISA ve OPA ile ölçüldüğü üzere anamnestic bir antikor yanıtı ortaya çıkarmıştır ki bu da üç dozluk primer 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.

4.2. İlave immünojenite verisi

6 hafta ile 6 aylık arası bebeklerde

3-dozluk primer program

Klinik çalışmalarda SYNFLORIX'in immünojenitesi, farklı programlara göre (6-10-14 haftalık, 2-3-4, 3-4-5 veya 2-4-6 aylık yaşı içeren) 3 dozluk primer aşılama serisinin ardından (6941 gönüllü) ve son primer dozdan en az 6 ay sonra verilen dördüncü (rapel) dozun ardından (5645 gönüllü) ve 9 aylık yaştan itibaren değerlendirilmiştir. Genelde, farklı programlar için benzer aşı yanıtları gözlenmiş olsa da 2-4-6 ay programı için biraz daha yüksek immün yanıtlar not edilmiştir.

2-dozluk primer program

Klinik çalışmalarda SYNFLORIX'in immünojenitesi, farklı programlara göre (6-14 haftalık, 2-4 veya 3-5 aylık yaşı içeren) 2 dozluk primer aşılama serisinin ardından (470 gönüllü) ve son

primer dozdan en az 6 ay sonra verilen üçüncü (rapel) dozun ardından (470 gönüllü) ve 9 aylık yaştan itibaren değerlendirilmiştir.

Bir klinik çalışmada, dört Avrupa ülkesinde 2-doz veya 3-dozluk primer aşılama programını takiben SYNFLORIX immünojenitesi değerlendirilmiştir. Her ne kadar iki grup arasında $\geq 0,20$ mikrogram/mL (ELISA) antikor konsantrasyonuna sahip kişi yüzdesi bakımından anlamı bir farklılık olmasa da, serotip 6B ve 23F bakımından kişi yüzdesi diğer aşı serotiplerine göre daha düşüktü (Tablo 7 ve Tablo 8). 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 aşı serotipi için immünolojik yanıt başlangıcına işaret eden bir rapel yanıt gözlenmiştir (Tablo 7 ve Tablo 8). 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 7: Primer aşılama bir ay sonra ve rapel doz uygulamasından bir ay sonra, 2 primer doz uygulanan, $\geq 0,20$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ antikor konsantrasyonuna sahip kişi yüzdesi

Antikor	$\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{mL}$ (ELISA)					
	Primer sonrası			Rapel sonrası		
	%	95% GA		%	95% GA	
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 8: Primer aşılama bir ay sonra ve rapel doz uygulamasından bir ay sonra, 3 primer doz uygulanan, $\geq 0,20$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ antikor konsantrasyonuna sahip kişi yüzdesi

Antikor	$\geq 0,2$ mikrogram/mL (ELISA)					
	Primer sonrası			Rapel sonrası		
	%	95% GA		%	95% GA	
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

Çapraz reaktif serotip 19A için, 2 dozluk takvimden (0,14 µg/mL (%95 GA: 0,12;0,17) ve 0,73 µg/mL'den (%95 GA: 0,58;0,92)) sonra ve 3 dozluk takvimden (0,19 µg/mL (%95 GA: 0,16;0,24) ve 0,87 µg/mL'den (%95 GA: 0,69;1,11) sonra primer doz sonrasında ve rapel doz sonrasında benzer ELISA antikor GOK'ları gözlenmiştir. Primer dozdan ve rapel dozdan sonra gözlendiği üzere ≥ 8 OPA titreleri ve GOT'leri olan gönüllülerin yüzdesi, 3 doz takvimine kıyasla 2 doz takviminde daha düşük olmuştur. İki takvimde de immünolojik hazırlığa işaret eden bir rapel yanıtı gözlenmiştir.

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

Güney Afrika'da yürütülen bir klinik çalışmada 3 dozluk (6-10-14 haftalık yaş) veya 2 dozluk (6-14 haftalık yaş) primer aşılama takiben 9-10 aylık yaşta bir rapel doz sonrası SYNFLORIX'in immünojenitesi değerlendirilmiştir. Primer aşılama sonrasında, aşı serotipleri için antikor eşiğine erişen ve OPA titreleri ≥ 8 olan gönüllülerin yüzdesi 2 doz ve 3 dozdan sonra benzer olmakla birlikte, buna bir istisna olarak 2 doz sonrası serotip 14 için daha düşük OPA yüzdesi gözlenmiştir. Antikor GOK'leri ve OPA GOT'leri çoğu aşı serotipi için 2 dozdan sonra daha düşüktür.

Çapraz-reaktif serotip 19A için, her iki grupta da primer aşılama sonrasında antikor eşiğine erişen ve OPA titreleri ≥ 8 olan benzer gönüllü yüzdeleri ve benzer antikor GOK'si ve OPA GOT'si gözlenmiştir. Genelde, immün yanıtların rapel öncesi kalıcılığı çoğu aşı serotipi için 3 doza kıyasla 2 dozluk primer grubunda daha düşükken, serotip 19A için benzerdir.

9-10 aylık yaşta rapel doz

Güney Afrika'da yürütülen çalışmada, 9-10 aylık yaşta verilen rapel doz, hem 2 dozluk hem de 3 dozluk primer aşılama gruplarında her bir aşı serotipi ve serotip 19A için antikor GOK'leri ve OPA GOT'lerinde immünolojik hazırlanmaya işaret eden belirgin artışları indüklemiştir.

15-18 aylık yaşa karşı 9-12 aylık yaşta rapel doz

Hindistan'da yürütülen bir klinik çalışmada, 6, 10 ve 14 haftalık yaşta primer aşılama takiben 66 ve 71 çocukta sırasıyla 9-12 veya 15-18 aylıkken verilen rapel doz değerlendirilmiş, gruplar arasında antikor GOK'leri açısından farklara işaret etmemiştir. 15-18 aylık yaşta rapel verilen grupta aşı serotiplerinin çoğu ve serotip 19A için daha yüksek OPA GOT'leri gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu gözlemin klinik olarak anlamlılığı bilinmemektedir.

İmmün bellek

2 dozluk ve 3 dozluk primer aşılama takvimlerini değerlendiren çalışmanın takibinde, 2 dozluk primer aşılamanın ardından rapel doz alan gönüllülerde, 36-46 aylığa kadar antikorların kalıcı olduğu ve gönüllülerin en az %83,7'sinin aşı serotiplerine ve çapraz reaktif serotip 19A'ya seropozitif kaldığı görülmüştür. 3 dozluk primer aşılamanın ardından rapel doz alan gönüllülerin %96,5'si aşı serotiplerine, %86,4'ü de serotip 19A'ya seropozitifliğini korumuştur. Yaşamın 4. yılında test amaçlı doz olarak uygulanan tek bir SYNFLORIX dozundan sonra, ELISA antikor GOK'ları ve OPA GOT'lerinde aşılama öncesi dönem ile aşılama sonrası dönem arasındaki artış katı, 2 ve 3 dozluk primer aşılama yapılan gönüllüler arasında benzer olmuştur. Bu sonuçlar, tüm aşı serotipleri ve çapraz reaktif serotip 19A için primer aşılama yapılan gönüllülerde immünolojik hafızaya işaret etmektedir.

Daha önce aşılanmamış 7 ay ve üzeri bebekler ve çocuklar

Daha önce aşı uygulanmamış yaşı büyük çocuklardaki SYNFLORIX ile elde edilen immün yanıtlar 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

İlk klinik çalışmada, 7-11 aylık, 12-23 aylık ve 2-5 yaş arası çocuklarda aşı serotipleri ve çapraz reaktif 19A serotipi için immün yanıtlar değerlendirilmiştir.

- 7-11 aylık grupta, çocuklara 2 primer dozun ardından yaşamın 2. yılında bir rapel doz uygulanmıştır. Bu yaş grubunda rapel dozun ardından görülen immün yanıtlar, 6 aylıktan küçükken 3 primer doz uygulanan bebeklerde rapel dozun ardından görülen yanıtlara benzer olmuştur.
- 12-23 aylık çocuklarda 2 primer dozun ardından ortaya çıkan immün yanıt, 12-23 aylık çocuklarda yanıtların daha yüksek olduğu aşı serotipleri 18C ve 19F ile birlikte serotip 19A hariç, 6 aylıktan küçük bebeklerde üç dozdan sonra oluşan yanıtla benzer olmuştur.
- 1 doz uygulanan 2 ila 5 yaş grubundaki çocuklarda ELISA antikor GOK değeri-6 aşı serotipi ile birlikte çapraz reaktif 19A serotipi için 6 aylıktan küçük bebeklerde 3 dozluk programı takiben elde edilene benzer olurken, 4 aşı serotipi (serotip 1, 5, 14 ve 23F) için 6 aylıktan küçük bebeklerde 3 dozluk programı takiben elde edilenden daha düşüktü. OPA GOT değerleri serotip 5 dışında, 6 aylıktan küçük bebeklerde 3 dozluk primer programa kıyasla tek dozdan sonra daha yüksekti veya benzerdi.

İkinci klinik çalışmada, 12-20 aylıkken iki yakalama dozundan dört ay sonra uygulanan tek bir dozu ELISA GOK ve OPA GOT'lerde (son doz öncesi ve sonrası yanıtlar karşılaştırıldığında) iki yakalama dozunun yeterli bağışıklık uyandırma sağladığını düşündüren belirgin bir artış sergilemiştir.

Üçüncü 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 ile birlikte çapraz reaktif 19A serotipi için daha yüksek ELISA antikor GOK değeri ve OPA GOT değerleri ile sonuçlandığını göstermiştir. Her bir aşı serotipi için ELISA antikor konsantrasyonu $\geq 0,20$ mikrogram/mL veya OPA titresi ≥ 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 yaşamının 2. yılındaki 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 yanıtla 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.

4.3. Preterm bebeklerde immünojenite 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 immünojenitesi, 2, 4, 6. aylarda 3 dozluk primer aşılamanın ardından değerlendirilmiştir. 15-18. aylarda dördüncü bir dozun (rapel doz) uygulanmasının ardından immünojenite, 44 çok erken, 69 erken ve 127 tam zamanında doğan bebekte değerlendirilmiştir.

Primer aşılama sonrası bir ay sonra (yani, üçüncü dozun ardından); her bir aşı serotipi için kişilerin en az %92,7'sinde $\geq 0,2$ mikrogram/mL ELISA antikor konsantrasyonlarına ve en az %81,7'sinde de, serotip 1 (≥ 8 OPA titresine sahip en az %58,8) hariç, ≥ 8 OPA titresine erişilmiştir. Çok erken doğan bebeklerde serotip 4, 5, 9V ve çapraz reaktif 19A serotipi ile 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, her bir aşı serotipi ve çapraz reaktif 19A serotipi 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 OPA GOT değerleri hariç, tüm bebeklerde benzer antikor GOK'ları ve OPA GOT'leri görülmüştür. Genel olarak, her bir aşı serotipi için kişilerin en az %97,6'sında $\geq 0,2$ mikrogram/mL ELISA antikor konsantrasyonuna ve en az %91,9'unda ≥ 8 OPA titrelerine erişilmiştir.

4.4 Özel popülasyonlarda immünojenite

HIV pozitif (HIV+/+) bebekler ve HIV pozitif annelerden doğmuş HIV negatif bebekler (HIV+/-)

Güney Afrika'da yürütülen bir klinik çalışmada, 3 dozluk primer aşılama kürünü (6, 10 ve 14 haftalık yaşta) takiben bir rapel doz (9 ila 10 aylık yaşta) şeklinde uygulanan SYNFLORIX'in immünojenitesi 70 HIV pozitif (HIV+/+) bebek, HIV pozitif annelerden doğmuş 91 HIV negatif bebek (HIV+/-) ve HIV negatif annelerden doğmuş 93 HIV negatif bebekte değerlendirilmiştir. Sadece DSÖ sınıflandırmasına göre evre 1 (asemptomatik) veya 2 (hafif semptomlar) olan HIV+/+ bebekler kaydedilmiştir.

Çoğu aşı serotipi için, grup karşılaştırmaları HIV+/+ ve HIV-/- veya HIV+/- ve HIV-/- gruplar arasında primer aşılama sonrası immün yanıtlar açısından bir farka işaret etmemekle birlikte buna bir istisna HIV+/+ grupta ≥ 8 OPA titrelerine erişen daha düşük gönüllü yüzdesi ve daha düşük OPA GOT'leri yönünde bir eğilimdir. Primer aşılama sonrası bu daha düşük OPA yanıtının klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Çapraz-reaktif serotip 19A için, bulgular gruplar arasında ELISA antikoru GOK'ları ve OPA GOT'lerinde herhangi bir farkı düşündürmemiştir.

HIV+/+ ve HIV+/- bebeklerde SYNFLORIX'in rapel dozu her bir aşı serotipi ve serotip 19A için ELISA antikoru GOK'ları ve OPA GOT'lerinde immünolojik hazırlığa işaret eden sağlam artışları indüklemiştir. Çoğu aşı serotipi ve serotip 19A için grup karşılaştırmaları HIV+/+ ve HIV-/- gruplar veya HIV+/- ve HIV-/- gruplar arasında ELISA antikoru GOK'ları ve OPA GOT'leri açısından rapel doz sonrası farklılıklara işaret etmemiştir.

Protein D için bulgular gruplar arasında primer aşılama sonrası ve rapel sonrası benzer immün yanıtları düşündürmüştür.

Her bir grupta, immün yanıtların 24-27 aylık yaşta, yani rapel aşılama sonrası takiben 15 aya kadar kalıcı olduğu gözlenmiştir.

Orak hücre hastalığı olan çocuklar

Burkina Faso'da yürütülen bir klinik çalışmada, SCD'li 146 çocuğa (hemoglobin SS hastalığı, hemoglobin SC hastalığı veya β -talasemi görülen) uygulanan SYNFLORIX'in immünojenitesi SCD'li olmayan yaş açısından eşleştirilmiş 143 çocuğa kıyasla değerlendirilmiştir. SCD'li çocuklar arasında, <6 aylık 48 çocuk 8, 12 ve 16 haftalık yaşta primer aşılamanın ardından 9-10 aylık yaşta rapel dozu alırken, 7-11 aylık 50 çocuk ve 12-23 aylık 48 çocuk yaşlarına göre yakalama aşısına başlatılmıştır. Her bir aşı serotipi ve serotip 19A'nın yanı sıra protein D için SYNFLORIX'e immün yanıt SCD'den etkilenir görünmemiştir.

Dalak disfonksiyonu olan çocuklar

SYNFLORIX'in immünojenitesi ve güvenliliği, konjenital ya da edinilmiş aspleni, dalak disfonksiyonu veya kompleman yetmezlikleri olan, primer aşısı yapılmış veya yapılmamış sınırlı sayıda olguda değerlendirilmiştir: 6 olgu 2-5 yaş ve 40 olgu 6-17 yaşındadır (SYNFLORIX, 5 yaşa kadar endikedir). Bu çalışmada SYNFLORIX'in immünojenik olduğu gösterilmiş ve yeni bir güvenlilik endişesi gözlenmemiştir.

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

48 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

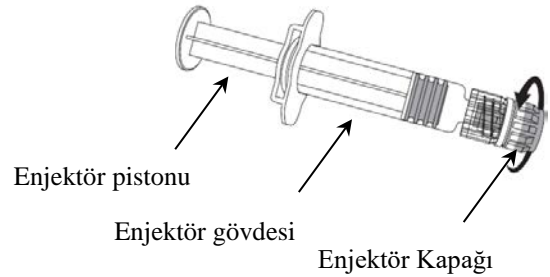
Depolama sırasında kullanıma hazır şırınga içinde berrak renksiz süpernatant ile birlikte ince beyaz çökelti gözlenebilir. Bu durum bozulma belirtisi değildir.

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.

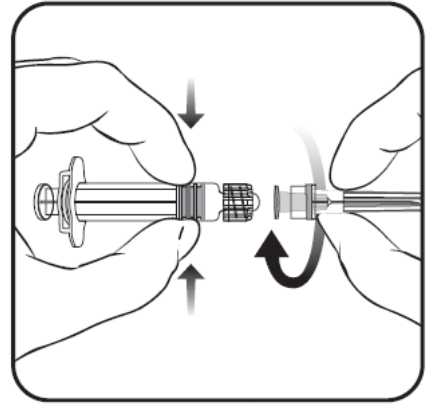
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma hazır enjektör içindeki aşının uygulanmasına yönelik talimatlar

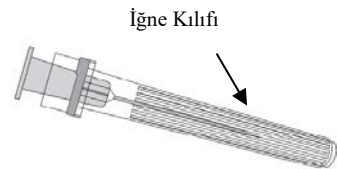
1. Enjektörün gövdesini bir elinizde tutup (pistonu tutmayınız) enjektör kapağını saat yönünün tersine çevirerek açınız.



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