

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRIORIX -TETRA 0.5 mL SC enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon ve çözücü içeren kullanıma hazır enjektör

Kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği aşısı (canlı, zayıflatılmış)

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Kullanıma hazırlandıktan sonra 1 doz (0.5 mL) içeriği:

- Canlı zayıflatılmış kızamık virüsü¹ (Schwarz suşu) $> 10^{3.0} \text{CCID}_{50}^3$
- Canlı zayıflatılmış kabakulak virüsü¹ $> 10^{4.4} \text{CCID}_{50}^3$
(RIT 4385 suşu, Jeryl Lynn suşundan türetilmiş)
- Canlı zayıflatılmış kızamıkçık virüsü² (Wistar RA 27/3 suşu) $> 10^{3.0} \text{CCID}_{50}^3$
- Canlı zayıflatılmış suçiçeği virüsü² (OKA suşu) $> 10^{3.3} \text{PFU}^4$

¹ tavuk embriyo hücrelerinde üretilmiştir

² insan diploid (MRC-5) hücrelerinde üretilmiştir

³ hücre kültürü enfektif dozu % 50

⁴ plaka oluşturan birimler

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420)	14 miligram
Mannitol (E421)	14 miligram
Laktoz anhidr	56 miligram

Yardımcı maddeler için Bkz. 6.1.

Bu aşı eser miktarda neomisin sülfat içerebilir. Bkz Bölüm 4.3.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü

Kullanıma hazırlanmadan önce toz beyaz-hafif pembe renkli olup, çözücü berrak ve renksiz bir sıvıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PRIORIX -TETRA 12 ay-12 yaş arasındaki (12 yaş dahil) çocukların kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeğine karşı aktif bağışıklanmasında endikedir.

9-11 aylık bebeklerde kullanımı bölüm 4.2'de belirtilen özel koşullarda düşünülmelidir.

PRIORIX-TETRA kullanımını resmi talimatlara uygun olmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

PRIORIX-TETRA 12 ay ve 12 yaş arası çocuklarda uygulanır. İkinci doz uygulama ise resmi sağlık otoritesi tavsiyeleri doğrultusunda uygulanmalıdır ve uygulanan iki doz arasında en az 6 hafta olması tercih edilmeli, hiçbir durumda bu aralık 4 haftanın altına düşülmemelidir. (Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler)

Başka bir seçenek olarak ve resmi talimatlara uygun şekilde:

-Tek doz PRIORIX-TETRA bir doz diğer kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) aşısı ve/veya tek doz suçiçeği aşısı yapılmış çocuklara uygulanabilir.

-Tek doz PRIORIX-TETRA bir doz diğer kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) aşısı ve/veya tek doz suçiçeği aşısını takiben uygulanabilir.

Epidemiyolojik bir durum söz konusu olduğunda, 12 aydan küçük bebekleri aşılama gerekebilir, böyle bir durumda PRIORIX-TETRA ilk dozu 9 aylık itibariyle verilebilir. PRIORIX-TETRA ikinci dozu ilk dozdan sonraki üç ay içinde verilmelidir (bkz bölüm 5.1)

Uygulama şekli

Aşı, üst kol deltoid bölgesine veya kalçanın üst anterolateral yüzeyine subkütan yol ile enjekte edilmelidir.

Uygulama öncesinde bu tıbbi ürünün uygulamaya hazırlanışı ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili çalışma mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

9 aylıktan küçük bebeklerde

PRIORIX TETRA'nın 9 aylıktan küçük bebeklerde kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Diğer aşılarla olduğu gibi, PRIORIX-TETRA uygulaması akut şiddetli ateşli hastalığı olanlarda ertelenmelidir. Bununla birlikte soğuk algınlığı gibi minör bir enfeksiyon aşılama için kontrendikasyon oluşturmaz.

Etkin maddelere, herhangi bir yardımcı maddeye ya da neomisine aşırı duyarlılık. Neomisine karşı kontakt dermatit öyküsü kontrendikasyon oluşturmaz. Yumurta proteinleri ile ilgili alerji için bkz. bölüm 4.4.

Kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve/veya suçiçeği aşılarının önceki uygulamasında aşırı duyarlılık.

Agammaglobulinemia ve AIDS ya da semptomatik HIV enfeksiyonu ya da yaşa özgü CD4+ T-lenfosit oranının 12 aydan küçük çocuklarda < %25; 12-35 aylık çocuklarda < %20 ve 36-59 aylık çocuklarda < %15 olmasını içeren humoral ya da hücrel immün yetmezlikte kontrendikedir (primer ya da kazanılmış) (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gebelik (bkz. bölüm 4.6). Aşılama sonrası 1 ay gebelikten kaçınılmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşı uygulaması ardından ya da öncesinde özellikle adölesanlarda enjeksiyona karşı psikojenik reaksiyon olarak senkop (baygınlık) gelişebilir. Buna, geçici görme bozukluğu, parestezi ve iyileşme sırasında tonik-klonik ekstremitte hareketleri gibi çeşitli nörolojik bulgular eşlik edebilir. Aşı uygulamasının baygınlık sırasında yaralanmayı önleyecek bir yerde yapılması önemlidir.

Tüm enjeksiyonluk aşılarla olduğu gibi, aşı uygulaması ardından nadir olarak gelişen anafilaktik olaylarda daima uygun tıbbi tedavi ve kontrol hazır olmalıdır.

Alkol ve diğer dezenfektan maddelerin enjeksiyon öncesinde deriden uçması beklenmelidir. Bu maddeler aşısındaki zayıflatılmış virüsleri inaktive edebilir.

1 yaşından küçük bebekler, anneden geçen kızamık antikorları nedeniyle aşının kızamık bileşenine yeterli yanıt vermeyebilir. Resmi öneriler doğrultusunda ek kızamık aşısı uygulanmalıdır.

Doğal suçiçeği enfeksiyonu sırasında salisilat kullanımı ardından Reye Sendromu bildirildiğinden aşılamadan sonraki 6 hafta salisilat kullanımından kaçınılmalıdır.

Doğal hastalığa maruziyetten sonraki 72 saate kadar aşılama yoluyla, kızamık ve suçiçeğine karşı sınırlı koruma elde edilebilir.

Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) ve suçiçeği aşılarının iki ayrı enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında PRIORIX-TETRA ilk dozundan 5-12 gün sonra ateş ve febril konvülziyon riskinde artış olmaktadır (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1). İkinci dozdan sonra risk artışına ilişkin gösterge bulunmamaktadır.

Genellikle kızamık içeren aşılardan sonra ateş oranı yüksektir.

Febril konvülziyon öyküsü ya da konvülziyon aile öyküsü olan kişilerin aşılmasında dikkatli olunmalıdır. Bu kişilerde ilk doz için kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) ve suçiçeği aşılarının ayrı uygulanması düşünülmelidir. Her koşulda aşı uygulandığında risk periyodu sırasında hasta gözlenmelidir.

Aşının kızamık ve kabakulak bileşenleri tavuk embriyo hücre kültüründe üretilir. Bu nedenle yumurta proteini kalıntıları içerebilir. Yumurta yedikten sonra anafilaktik, anafilaktoid ya da diğer erken reaksiyonlara (yaygın ürtiker, ağız ve boğazda şişme, nefes darlığı, hipotansiyon ya da şok) ilişkin öyküsü olan kişilerin aşılamada erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonu riski, bu tip reaksiyonlar çok nadir görülmekle birlikte, artmış olabilir. Yumurta yedikten sonra anafilaksi gelişmiş kişiler çok dikkatli ve anafilaksi için gerekli tedavi koşullarında aşılmalıdır.

Asemptomatik HIV enfeksiyonu, IgG alt sınıf yetmezliği, konjenital nötropeni, kronik granüloamatöz hastalık ve kompleman yetersizliği gibi immün yetmezliği olan hastalarda aşılamanın yarar ve riskleri değerlendirilerek aşılanabilir.

Bu aşılanma için kontrendikasyon oluşturmeyen immün yetmezliği olan hastalar (bkz. Kontrendikasyonları) aşıya immün sistemi yeterli kişiler kadar iyi cevap veremeyebilirler ve bu nedenle bu hastaların bazıları uygun aşılanma yapılmasına rağmen temas sonucunda kızamık, kabakulak, kızamıkçık veya suçiçeğine yakalanabilirler. İmmün yetmezliği olan hastalar kızamık, parotit, kızamıkçık ve suçiçeği belirtilerine karşı dikkatle izlenmelidir.

Kızamıkçık virüsü farenkste aşılanma sonrası 7-28 gün arasında bulunup 11. günde doruk düzeye çıkmakla birlikte, aşılanan kişilerden kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüslerinin duyarlı kişilere geçtiği belgelenmemiştir. Döküntüsü olan aşılanmış kişilerin temas ettiği seronegatif kişilerde çok düşük oranda Oka aşısı virüsü geçişi bildirilmiştir. Döküntü geliştirmeyen aşılanmış kişilerden, temas halinde bulunulan seronegatif kişilere Oka aşısı virüsünün geçişi olasılık dışı bırakılmamaktadır.

Aşı olan kişiler, hatta suçiçeği benzeri döküntü geliştirmemiş olanlar da, aşılanmadan sonraki 6 haftaya kadar yüksek risk taşıyan ve suçiçeği olabilecek kişiler ile yakın temastan mümkün olduğunca kaçınmalıdır. Yüksek risk taşıyan ve suçiçeği olabilecek kişiler ile yakın temastan kaçınılamadığı durumlarda suçiçeği aşısı virüsünün geçmesine dair potansiyel riski, vahşi tip suçiçeği virüsünün kapılması ve iletilmesi riski karşısında değerlendirilmelidir.

Suçiçeğine duyarlı, yüksek riskli kişiler şunları içerir:

- Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4)
- Belgelenmiş pozitif varisella (suçiçeği) öyküsü ya da önceki enfeksiyona dair laboratuvar kanıtı olmayan gebe kadınlar
- Belgelenmiş pozitif suçiçeği öyküsü ya da önceki enfeksiyona dair laboratuvar kanıtı olmayan annelerin yenidoğan bebekleri

PRIORIX-TETRA hiçbir durumda intravasküler ya da intradermal kullanılmamalıdır.

Her aşıda olduğu gibi, tüm aşılanan kişilerde koruyucu bir bağışıklık yanıtı ortaya çıkmayabilir.

Canlı kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşıları ile aşılanmayı takiben kötüleşen trombositopeni vakaları ve ilk dozdan sonra trombositopenisi olan hastalarda tekrarlayan trombositopeni vakaları rapor edilmiştir. Böyle durumlarda, PRIORIX-TETRA ile bağışıklamanın risk-yararı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Diğer suçiçeği aşılarında da olduğu gibi, önceden PRIORIX-TETRA aşısı almış kişilerde suçiçeği hastalığı olgularının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu yeni olgular genellikle hafif olup aşılanmamış kişilere kıyasla lezyon sayısı daha az ve ateş daha düşüktür.

Başta bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar olmak üzere, Oka suçiçeği aşısı suşu ile aşılanma sonrasında iç organ tutulumlu yayılmış suçiçeğine dair çok az sayıda rapor bulunmaktadır.

PRIORIX-TETRA sorbitol içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

PRIORIX-TETRA laktoz içerir. Kullanım yolu (parenteral) nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

PRIORIX-TETRA mannitol içermektedir. Kullanım yolu (parenteral) nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

PRIORIX-TETRA neomisin içerebilir. Daha önce neomisine karşı alerjik reaksiyon göstermiş hastaların bu aşığı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik çalışmalar, PRIORIX-TETRA'nın aşağıdaki monovalan ya da kombinasyon aşuları [hekzavalan aşular da dahil (DTPa-HBV-IPV/Hib)] ile eşzamanlı olarak uygulanabileceğini göstermiştir: difteri-tetanoz-asellüler boğmaca aşısı (DTPa), *Haemophilus influenzae* tip b aşısı (Hib), inaktive polyo aşısı (IPV), hepatit B aşısı (HBV), meningokokal serogrup B aşısı (Men B), meningokokal serogrup C konjuge aşısı (Men C), meningokokal serogrup A, C, W-135 ve Y konjuge aşısı (MenACWY) ve 10 valanlı pnömokokal konjuge aşı.

Çok bileşenli Meningokok serogrup B aşısı (4CMenB) PRIORIX-TETRA ile eş zamanlı uygulandığında, ateş, enjeksiyon bölgesinde hassasiyet, yeme alışkanlıklarında değişim ve iritabilite riskindeki artış sebebiyle, mümkün olduğunda ayrı aşılama yapılması tercih edilebilir.

Eğer PRIORIX-TETRA başka bir enjektabl aşı ile aynı zamanda verilecekse, aşular her zaman farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

PRIORIX-TETRA'nın diğer aşularla kullanımını destekleyecek halihazırda yeterli veri mevcut değildir.

Tüberkülin test yapılması gerekiyorsa, aşıdan önce ya da aşı sırasında yapılmalıdır. Kombine kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşularının tüberkülin test duyarlılığını geçici olarak azaltabileceği bildirilmiştir. Bu anergi 6 haftaya kadar sürebileceğinden tüberkülin testi yalancı negatif sonuç alınmaması için aşılamadan sonra bu sürede yapılmamalıdır.

İnsan gamaglobulinleri ya da kan transfüzyonu yapılan kişilerde aşılama, pasif olarak kazanılmış antikorlar nedeniyle aşı etkisizliği görülebileceğinden en az 3 ay geciktirilmelidir.

Doğal suçiçeği enfeksiyonu sırasında salisilat kullanımı ardından Reye Sendromu bildirildiğinden aşılamadan sonraki 6 hafta salisilat kullanımından kaçınılmalıdır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PRIORIX-TETRA çocuklarda endikedir. PRIORIX-TETRA gebelik döneminde kontrendikedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar aşılama sonrası 1 ay gebe kalmamalıdır. Gebe kalmayı planlayan kadınların gebeliği ertelemeleri önerilmelidir.

Gebelik dönemi

İnsanlarda gebelikte PRIORIX-TETRA kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır ve hayvanlarda üreme toksisitesi çalışmaları yürütülmemiştir. Bu nedenle gebelikte kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

PRIORIX-TETRA'nın insan ya da hayvan sütüyle atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu bilgi bu aşı için geçerli değildir, çünkü PRIORIX-TETRA yetişkinlerde kullanılmamaktadır.

4.8. İstenmeyen Etkiler

9-27 aylık 4000'den fazla çocuğa uygulanmış 6700'ün üzerinde PRIORIX-TETRA dozuna dayanan veriler temelinde elde edilen güvenilirlik profili aşağıda sunulmaktadır. Olaylar aşılama sonrası 42 güne dek kaydedilmiştir.

PRIORIX-TETRA uygulamasından sonraki en yaygın advers reaksiyonlar, enjeksiyon yerinde ağrı ve kızarıklık, ve ayrıca $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rektal) veya $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (aksiller /oral) ateş olmuştur.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Seyrek: Orta kulak iltihabı

Kan ve lenf sistemi hastalıkları :

Yaygın olmayan: Lenfadenopati

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın olmayan: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: İritabilite

Yaygın olmayan: Ağlama, sinirlilik, uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Febril konvülsiyon*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Rinit

Seyrek: Öksürük, bronşit

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Parotid bezi büyümesi, diyare, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı ve kızarıklık, ateş (rektal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39.5^{\circ}\text{C}$; aksiller/oral: $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)**

Yaygın: Enjeksiyon yerinde şişlik, ateş (rektal $> 39.5^{\circ}\text{C}$; aksiller/oral $> 39^{\circ}\text{C}$)**

Yaygın olmayan: Letarji, kırgınlık, yorgunluk

* 9 - 30 aylık çocuklarda PRIORIX-TETRA'nın ilk dozunun ardından febril konvülsiyon gelişme riski KKK ya da eşzamanlı fakat ayrı olarak KKK ve suçiçeği uygulanan kohort ile retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.

Çalışma KKKV uygulanmış 82,656, KKK uygulanmış 149,259 ve ayrı olarak KKK ve suçiçeği aşısı uygulanmış 39,203 çocuk verisi içermiştir.

İlk PRIORIX-TETRA dozu ardından 5-12 günde temel risk periyodunda kohorttaki febril konvülsiyon riski KKKV grubu için 10,000 gönüllüde 2.18 (% 95 GA: 1.38; 3.45) veya 6.19 (%95 GA: 4.71; 8.13) ve eşleştirilmiş kontrol kohortunda 10,000 gönüllüde 0.49 (%95 GA: 0.19; 1.25) veya 2.55 (%95 GA: 1.67; 3.89) olmuştur.

Bu veriler PRIORIX-TETRA ile aşılana 5,882 veya 2,747 gönüllüde, KKK ile veya eşzamanlı fakat ayrı olarak KKK ve su çiçeği aşısı ile aşılana eşleştirilmiş kontrol kohortuyla kıyaslandığında, bir ilave febril konvülsiyon vakası olduğuna işaret etmektedir (10,000 gönüllüde nitelenebilir risk sırasıyla 1.70 (%95 GA:-1.86; 3.46) ve 3.64 (%95 GA: -6.11; 8.30)) - bkz. bölüm 5.1.

** Kızamık-kabakulak-kızamıkçık-suçiçeği aşısının (KKKS) 1. doz uygulamasından sonra gözlenen ateş insidansı, kabakulak-kızamık-kızamıkçık (KKK) ve suçiçeği aşılarının ayrı bölgelere aynı zamanda uygulanmasına kıyasla daha yüksek bulunmuştur (yaklaşık 1.5 katı).

Pazarlama Sonrası Veriler

Pazarlama sonrası gözlem sırasında nadir durumlarda aşağıdaki ek advers reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bunlar, büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan gönüllülük esasına göre bildirilmiş olduğundan sıklıklarına dair güvenilir bir tahminde bulunulamamaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Menenjit, herpes zoster***, kızamık benzeri sendrom, kabakulak benzeri sendrom (orşit, epididimit ve parotit dahil)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Trombositopeni, trombositopenik purpura

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Alerjik reaksiyonlar (anafilaktik ve anafilaktoid reaksiyonlar dahil)

Sinir sistemi hastalıkları:

Ensefalit, transvers miyelit, serebrovasküler olay, serebellit, serebellit benzeri semptomlar (geçici yürüme bozukluğu ve geçici ataksi dahil), Guillain-Barré sendromu, periferik nörit

Vasküler hastalıklar:

Vaskülit (Henoch Schonlein purpurası ve Kawasaki sendromu dahil)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Eritema multiforme, suçiçeği benzeri döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Artralji, artrit

Nadir olguda daha kısa inkübasyon periyodu ile kabakulak benzeri durum dışlanamaz. İzole olgularda kombine kabakulak, kızamık, kızamıkçık aşılı sonrası testislerde geçici ve ağrılı şişlik bildirilmiştir.

*** Aşılama sonrası bildirilen bu advers ilaç reaksiyonu aynı zamanda vahşi tip suçiçeği enfeksiyonunun bir sonucudur. Vahşi tip hastalık ile karşılaştırıldığında aşılama sonrası herpes zoster oluşum riskinde artışa ait herhangi bir gösterge bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı olgusu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Kızamık ile kombine canlı atenüe kabakulak, kızamıkçık ve su çiçeği aşısı

ATC kodu: J07BD54

Etkililik

GlaxoSmithKline (GSK) Oka suçiçeği aşısı (Varilrix) ve PRIORIX-TETRA aşısının suçiçeği hastalığına karşı etkililiği GSK kombine kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısının (Priorix) aktif kontrol olarak dahil edildiği geniş bir randomize klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma suçiçeği aşılama rutini olarak uygulanmadığı Avrupa'da gerçekleştirilmiştir. 12-22 aylık çocuklara iki doz PRIORIX-TETRA ya da bir doz monovalan VARILRIX uygulanmıştır. 2 yıllık primer takip periyodu (medyan süre 3.2 yıl) sonrasında ve 6 yıllık uzatılmış takip periyodu (medyan süre 6.4 yıl) sonrasında, epidemiyolojik olarak veya PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile doğrulanmış herhangi bir şiddetdeki suçiçeği (önceden tanımlanmış olan bir ölçek ile tanımlanır) ve orta ya da ağır şiddetli doğrulanmış suçiçeğine karşı gözlenen aşı etkililiği aşağıdaki Tabloda gösterilmektedir (uzun süreli 10 yıllık takip devam etmektedir).

Grup	Zaman	Herhangi bir şiddette doğrulanmış suçiçeğine karşı etkililik	Orta ila ağır şiddetli doğrulanmış suçiçeğine karşı etkililik
Priorix-Tetra (2 doz) N = 2,489	Yıl 2	%94.9 (%97.5 GA: 92.4;96.6)	%99.5 (%97.5 GA: 97.5;99.9)
	Yıl 6 ⁽¹⁾	%95.0 (%95 GA: 93.6;96.2)	%99.0 (%95 GA: 97.7;99.6)
Varilrix	Yıl 2	%65.4	%90.7 (%97.5 GA: 85.9;93.9)

(1 doz) N = 2,487		(%97.5 GA: 57.2;72.1)	
	Yıl 6 ⁽¹⁾	%67.0 (%95 GA: 61.8;71.4)	%90.3 (%95 GA: 86.9;92.8)

N = kaydedilen ve aşılana gönüllü sayısı

GA: Güven Aralığı

(1) tanımlayıcı analiz

Varilrix'in aşı etkililiğini değerlendirmek için tasarlanmış, Finlandiya'daki bir çalışmada, 10 ila 30 aylık 493 çocuk bir doz ile aşılandıktan sonra yaklaşık 2.5 yıllık bir periyod için takip edilmiştir: Yaygın ve ciddi klinik su çiçeği vakalarına (≥ 30 vezikül) karşı koruyucu etkililik %100 (%95 GA: %80;100) ve serolojik olarak doğrulanmış herhangi bir suçiçeği vakasına (en az 1 vezikül veya papül) karşı ise %88 (%95 GA: %72;96) olmuştur.

Etkililik verileri, varisella içeren tek doz aşı ile karşılaştırıldığında iki doz aşığı takiben, daha yüksek bir korunma düzeyine ve aşı sonrası varisella oranlarında bir azalmaya işaret etmektedir.

11 aylık olmuş çocuklar için rutin varisella aşılmasının önerildiği Almanya'daki kreşlerde varisella salgınları sırasında iki doz PRIORIX-TETRA'nın etkililiği, herhangi bir hastalık için %91 (%95 CI: 65; 98) ve orta şiddetli hastalık için %94 (%95 CI: 54; 99) olarak belirlenmiştir.

Bir doz VARILRIX'in etkililiği farklı ortamlarda (salgınlar, vaka kontrol ve veritabanı çalışmaları) hesaplanmış ve herhangi bir varisella hastalığına karşı %20-92 aralığında olduğu ve orta şiddette veya şiddetli hastalığa karşı %86-100 aralığında olduğu belirlenmiştir.

İmmün yanıt

PRIORIX-TETRA'nın sağladığı immün yanıt çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Anti-kızamık, anti-kabakulak, anti-kızamıkçık antijen titreleri, ticari olarak mevcut olan Enzime Bağlı İmmün Sorbent Tayini (ELISA) kullanılarak tespit edilmiştir. Ayrıca, anti-kabakulak antijenleri plaka-azaltım nötralizasyon analizleri kullanılarak titre edilmiştir. Bu serolojik parametrelerin, immün korumada vekil gösterge olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Modifiye bir ticari indirekt immünfloresan tayini (IFA) ve ticari bir ELISA, PRIORIX-TETRA'nın suçiçeğine karşı sağladığı immün yanıt ile GSK suçiçeği aşısı ile gözlenen immün yanıtı karşılaştırmak için kullanılmıştır.

Avrupa'da yürütülen (Avusturya, Finlandiya, Almanya, Yunanistan, Polonya) üç klinik çalışma kapsamında, önceden aşılanmamış 11-23 ay aralığında yaklaşık 2000 çocukta 6 hafta arayla subkutan olarak uygulanan 2 doz PRIORIX-TETRA sonrasındaki serokonversiyon oranları (SK) ve geometrik ortalama antikor konsantrasyonları/titreleri (GMC/GMT) aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Antikor Test (eşik)	1 doz sonrası		2 doz sonrası	
	SK (%95 GA)	GMC/GMT (%95 GA)	SK (%95 GA)	GMC/GMT (%95 GA)
Kızamık ELISA (150mIU/mL)	%96.4 (GA: 95.5;97.2)	3184.5 (GA: 3046.5;3328.7)	%99.1 (GA: 98.6;99.5)	4828.6 (GA:4644.3;5020.1)

Kabakulak ELISA (231U/mL)	%91.3 (GA: 90.0;92.5)	976.7 (GA: 934.8;1020.5)	%98.8 (GA: 98.2;99.2)	1564.4 (GA:1514.6;1615.8)
Nötralizasyon (1:28)	%95.4 (GA: 94.3;96.3)	147.0 (GA: 138.6;155.8)	%99.4 (GA: 98.9;99.7)	478.4 (GA: 455.1;503.0)
Kızamıkçık ELISA (4IU/mL)	%99.7 (GA: 99.4; 99.9)	62.2 (GA: 60.0;64.5)	%99.9 (GA: 99.6;100)	119.7 (GA: 116.4;123.1)
Suçiçeği IFA (1:4)	%97.2 (GA: 96.3;97.9)	97.5 (GA: 92.2;103.1)	%99.8 (GA: 99.5;100)	2587.8 (GA:2454.0;2728.9)
ELISA (50mIU/ml)	%89.4 (GA: 87.8;90.8)	112.0 (GA: 93.5;134.0)	%99.2 (GA: 98.5; 99.6)	2403.9 (GA:1962.4;2944.6)

ELISA: Enzime Bağlı İmmün Sorbent Tayini

IFA: İmmünfloresan Tayini

Serokonversiyon oranları ve geometrik ortalama antikor konsantrasyonları/titreleri, Varilrix ve Priorix ile ayrı aşılama sonrasında gözlenenler ile benzer bulunmuştur.

11 aylıkken aşılama bebekler arasında, ilk dozdan sonra koruyucu kızamık titreleri (≥ 150 mIU/mL) olan bebeklerin oranı %91-92 olup bu oran, ilk dozun 12 aylıktan itibaren uygulanmasıyla gözlenenlerden daha düşüktür.

PRIORIX-TETRA'nın ikinci dozu, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık bileşenleri için serokonversiyon oranlarında ve/veya antikor düzeylerinde bir artış ile sonuçlanmıştır. Dolayısıyla, dozlar arasında enfeksiyondan kaçınmak için ikinci dozun, ilk dozu takip eden ilk üç ay içerisinde uygulanması tercih edilir.

Veriler, aşının iki dozundan sonra, bir doz ile karşılaştırıldığında, daha yüksek etkililiğe ve suçiçeği vakalarında azalmaya işaret etmektedir. Bu durum, anti-suçiçeği antikorlarında ikinci dozunun neden olduğu artış ile ilişkilidir ve bu da suçiçeği antijeninin ikinci dozunun rapel görevi gördüğünü düşündürmektedir.

24 ay-6 yaş arası çocuklarda KKK aşısının ikinci dozu olarak uygulanan PRIORIX-TETRA'ya immün yanıtı 2 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Çocuklara önceden ya bir KKK aşısı ya da canlı, zayıflatılmış suçiçeği aşısı ile bir arada uygulanan bir KKK aşısı ile önceden aşılama yapılmıştır. Anti-suçiçeği antikorları için seropozitiflik, önceden KKK ile aşılama çocuklarda %98.1 (IFA), önceden canlı, zayıflatılmış bir suçiçeği aşısı ile bir arada uygulanan bir KKK aşısı ile aşılama çocuklarda ise %100 bulunmuştur. Seropozitiflik oranları her iki çalışmada da anti-kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı için %100 olmuştur.

9 ila 10 aylık çocuklarda bağışıklık yanıtı

Asya'da (Singapur) gerçekleştirilen bir klinik çalışmaya, ilk aşı dozu tarihinde 9 ila 10 aylık 300 sağlıklı çocuk alınmıştır. Bu çocuklardan 153'üne, dozlar arasında 3 ay aralıkla iki doz PRIORIX-TETRA, 147 çocuğa ise Priorix ve Varilrix uygulanmıştır. Serokonversiyon oranları ve geometrik ortalama antikor konsantrasyonları/titreleri, Varilrix ve Priorix ile ayrı aşılama sonrasında gözlenenler ile benzer olmuştur. İlk PRIORIX-TETRA dozundan sonraki serokonversiyon oranları, kızamık hariç, diğer klinik çalışmalarda 12-24 aylık çocuklarda görülenler ile benzer olmuştur. 9-10 aylık çocuklarda bir PRIORIX-TETRA dozundan sonra kızamık için bildirilen serokonversiyon oranı %93.3 olmuştur (%95 GA: 87.6;96.9). Yaşamlarının ilk yılındaki bebekler, olasılıkla maternal antikorların müdahalesinden dolayı

aşının bileşenlerine yeterli yanıtı vermeyebilir. Bu nedenle, ilk dozdan üç ay sonra ikinci bir PRIORIX-TETRA dozu verilmelidir.

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık immün yanıtının kalıcılığı

12-22 aylık çocukların (N = 2,489) iki doz PRIORIX-TETRA aldığı bir klinik çalışmada, 2 yıl ve 6 yıllık takip periyotları sonrasında gözlenen, tanımlı eşige eşit veya bu eşigin üzerinde antikor konsantrasyonuna sahip gönüllü sayısı bağlamında anti kızamık, kabakulak ve kızamıkçık için seropozitiflik oranları aşağıdaki Tabloda gösterilmektedir:

Zaman	Antikor		
	Test (veri kesme)		
	Kızamık ELISA (150 mIU/ml)	Kabakulak ELISA (231 U/ml)	Kızamıkçık ELISA (4 IU/ml)
Yıl 2	%99.1	%90.5	%100
Yıl 6	%99.0	%90.5	%99.8

ELISA: Enzime Bağlı İmmün Sorbent Tayini

Pazarlama Sonrası Gözlemsel Güvenlilik Sürveyans Çalışması

İlk PRIORIX-TETRA dozundan sonra febril konvülsiyon riski, 9 ila 30 aylık çocuklara ilişkin geriye dönük bir veritabanı analizinde değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda yapılan tekrarlayan doz toksisite çalışmaları aşıya ilişkin lokal ya da sistemik toksisite ortaya çıkarmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Aminoasitler
Laktoz anhidr (sığır sütünden elde edilir)
Mannitol (E421)
Sorbitol (E420)
Medium 199
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

18 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Kullanıma hazırlandıktan sonra hemen kullanılması veya buzdolabında (2°C - 8°C) saklanması önerilir. Eğer 24 saat içinde kullanılmazsa, atılmalıdır.

Soğuk koşullarda (2°C – 8°C) taşıyınız ve saklayınız.

Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Işıktan korunması için kendi ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (bromobütillastik) bir flakonda (tip I cam) toz.

Pistonlu tıpalı (bromobütillastik) kullanıma hazır enjektörde (tip I cam) 0.5 mL çözücü

2 ayrı iğne ile 1 ya da 10'luk ambalajda.

İğnesiz 1, 10, 20 ya da 50'lik ambalajda.

Tüm ambalajlar pazarlanmayabilir.

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

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sulandırılmış aşı uygulama öncesi herhangi bir yabancı partikül ve/veya fiziksel görünümünde bir değişme açısından incelenmelidir. Bunlardan birinin tespit edilmesi durumunda aşı kullanılmadan atılmalıdır.

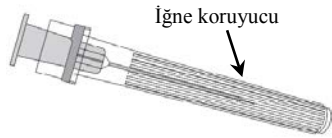
Sulandırılmış aşının rengi pH değerindeki ufak değişikliklere bağlı olarak açık şeftaliden fuşya pembesine doğru değişebilir. Bu durum normal olup aşının performansını etkilemez. Başka değişiklikler gözlenirse aşı atılmalıdır.

Kullanıma hazır enjektördeki çözücü ile aşının hazırlanma talimatı

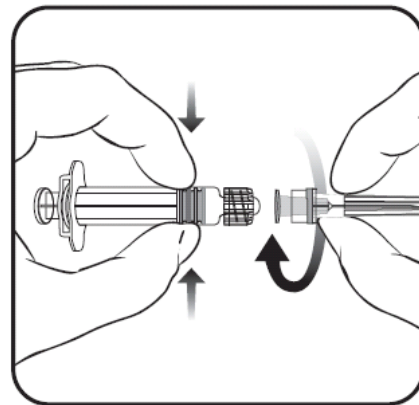
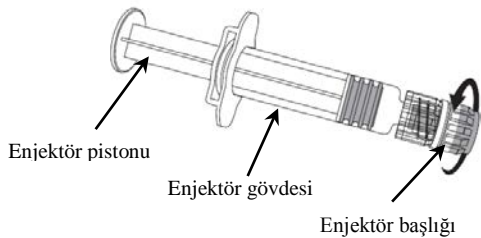
PRIORIX-TETRA, kullanıma hazır enjektördeki çözücünün tümü toz içeren flakona eklenerek hazırlanmalıdır.

Enjektöre iğne takmak için aşağıdaki çizime bakınız. Bununla birlikte PRIORIX-TETRA enjektörü çizimdekenden biraz farklı olabilir.

İğne



Enjektör



1. Bir eliniz ile enjektörün **gövdesinden** tutunuz (enjektör pistonuna dokunmadan), saatin ters yönüne döndürerek enjektör başlığını çeviriniz.

2. Enjektöre iğne takmak için kilitlenene dek iğneyi saat yönünde çevirerek enjektöre takınız (bkz. resim).
3. İğne koruyucusunu çıkarınız (bazen sert olabilir).

Çözücüyü toza ekleyin. Toza çözücü eklendikten sonra toz tamamen çözücüde çözünene dek çalkalanmalıdır.

Hazırlanan aşı hemen kullanılmalıdır.

Aşı uygulanırken yeni bir iğne kullanılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Büyükdere Cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok

34394 1.Levent/İSTANBUL

Tel: 0 212 339 44 00

Faks: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2015/778

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.09.2015

Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--