

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEXAXIM 0.5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör

Difteri, tetanoz, boğmaca (aselüler, bileşen), hepatit B (rDNA), poliomyelit (inaktif) ve *Haemophilus influenzae* tip b konjuge aşısı (adsorbe)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir doz¹ (0,5 mL) aşağıdakileri içerir:

Difteri Toksoidi	20 IU ² , den az olmamak üzere
Tetanoz Toksoidi	40 IU ² , den az olmamak üzere
<i>Bordetella pertussis</i> antijenleri	
Boğmaca Toksoidi	25 mikrogram
Filamentöz Hemaglutinin.....	25 mikrogram
Poliovirus (İnaktif) ³	
Tip 1 (Mahoney)	40 D antijen birimi ⁴
Tip 2 (MEF-1)	8 D antijen birimi ⁴
Tip 3 (Saukett)	32 D antijen birimi ⁴
Hepatit B yüzey antijeni ⁵	10 mikrogram
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b polisakkarid	12 mikrogram
(Poliribosilribitol Fosfat)	
Tetanoz proteinine konjuge edilmiş olarak	22-36 mikrogram

¹ Hidrate edilmiş alüminyum hidroksit ile adsorbe edilmiş (0,6 mg Al³⁺)

² Alt güven sınırı olarak (p= 0,95)

³ Vero hücrelerinde üretilmiştir

⁴ Veya uygun bir immünokimyasal yöntem kullanılarak belirlenmiş olan eşdeğer miktarda antijen

⁵ Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak *Hansenula polymorpha* maya hücrelerinde üretilmiştir

Aşı, üretim işlemleri sırasında kullanılan, eser miktarda; glutaraldehit, formaldehit, neomisin, streptomisin ve polimiksin B içerebilir (bkz. Bölüm 4.3).

Yardımcı maddeler:

“Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız”.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör.

HEXAXIM, beyazımsı, bulanık bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

HEXAXIM (DTaP-IPV-HB-Hib), altı haftadan itibaren bebek ve küçük çocuklarda, difteri, tetanoz, boğmaca, hepatit B, poliomiyelit ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib)'nin neden olduğu invazif hastalıklara, karşı primer ve rapel aşı uygulaması için endikedir.

Bu aşı, resmi önerilere uygun olarak kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Birincil aşılama:

Birincil aşılama, resmi önerilere uygun olarak üç dozdan (dozlar arası en az 4 hafta arayla uygulanan) oluşmaktadır.

Doğum sırasında bir doz hepatit B aşısı uygulanmış olsun ya da olmasın, 6, 10, 14 haftalık yaşta, Dünya Sağlık Örgütü Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nda yer alan aşılama takvimleri de (EPI) dahil olmak üzere tüm aşılama programları kullanılabilir.

Doğum sırasında bir doz hepatit B aşısı uygulanmış olması durumunda, altı haftalık yaştan itibaren hepatit B aşısının tamamlayıcı dozları için HEXAXIM kullanılabilir. Bu yaştan önce ikinci bir hepatit B aşısı dozunun gerekli olması halinde, monovalan hepatit B aşısı kullanılmalıdır.

Doğum sırasında bir doz hepatit B aşısı uygulandığında, HEXAXIM ile heksavalan/pentavalan/heksavalan ardışık bebek primer aşılama programı ve bir pentavalan DTap-IPV/Hib aşısı resmi tavsiyelere göre kullanılabilir.

Rapel aşılama:

HEXAXIM ile 3 dozluk birincil aşılamadan sonra bir rapel doz uygulanmalıdır.

Rapel dozlar, son birincil dozdan en az 6 ay sonra ve resmi önerilere uygun olarak uygulanmalıdır. En azından, bir doz Hib aşısı uygulanması zorunludur.

Buna ek olarak:

Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmaması halinde, bir hepatit B aşısı rapel dozu uygulanması gereklidir. Rapel doz için HEXAXIM düşünülebilir.

HEXAXIM DSÖ EPI programına göre 3 doz halinde (6, 10, 14. hafta) uygulandıktan sonra ve doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmadığında, bir hepatit B aşısı rapel dozu uygulanması

zorunludur. En azından, Polio aşısı için bir rapel doz uygulanmalıdır. Rapel doz için HEXAXIM düşünülebilir.

Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmış ise, 3 doz primer aşılama sonra, rapel aşı dozu olarak HEXAXIM ya da beş valanlı DTaP-IPV/Hib aşısı uygulanabilir.

Daha önce başka bir altı valanlı aşı ya da monovalan hepatit B aşısı ile birlikte beş valanlı DTaP-IPV/Hib aşısı uygulanmış olan bireylerde, rapel doz uygulaması için HEXAXIM kullanılabilir.

Uygulama şekli:

Bağışıklama, intramüsküler (IM) enjeksiyon yoluyla gerçekleştirilmelidir. Önerilen enjeksiyon yeri tercihen uyluğun antero-lateral bölgesi ve daha büyük (muhtemelen 15 aylıktan büyük) çocuklarda deltoid kastır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Prematüre bebekler için veri mevcut değildir. Bununla birlikte daha düşük bir immün yanıt gözlemlenmektedir ve klinik koruyuculuk düzeyi bilinmemektedir.

Aşıya verilen immün yanıtlar, genetik polimorfizm çerçevesinde araştırılmamıştır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kronik böbrek yetersizliği olan bireylerde, hepatit B yanıtının bozulduğu gözlenmektedir ve hepatit B virüsü yüzey antijenine karşı gelişen antikor (anti-HBsAg) düzeyine göre, ek hepatit B aşısı dozlarının uygulanması düşünülmelidir.

Karaciğer yetmezliğine sahip popülasyon için veri mevcut değildir.

Diğer pediatrik popülasyonlar:

HEXAXIM'in 6 haftalıktan küçük bebeklerdeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Daha büyük çocuklar için veri mevcut değildir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

Geriatrik popülasyon:

Uygulanabilir değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Daha önceki bir HEXAXIM uygulamasından sonra anafilaktik reaksiyon öyküsü.

Etkin maddelere, Bölüm 6.1 'de liste halinde verilen yardımcı maddelerden herhangi birine, eser miktardaki kalıntılara (glutaraldehit, formaldehit, neomisin, streptomisin ve polimiksin B), herhangi bir boğmaca aşısına ya da daha önceki HEXAXIM uygulamasından veya aynı bileşenler ya da maddeleri içeren bir aşının uygulamasından sonrasına karşı aşırı duyarlılık.

Kişide, boğmaca içeren bir aşının (tam hücreli ya da aselüler boğmaca aşıları) uygulanmasından sonra 7 gün içinde etiyolojisi bilinmeyen ensefalopati ortaya çıkmış olması halinde HEXAXIM aşı uygulanması kontrendikedir.

Bu durumlarda boğmaca aşısı uygulaması bırakılmalı ve aşılama programına difteri, tetanoz, hepatit B, poliomiyelit ve Hib aşıları ile devam edilmelidir.

Kontrol altına alınmamış nörolojik bozukluğu ya da kontrol altına alınmamış epilepsisi olan hastalara, söz konusu bozukluk için tedavi belirleninceye, bozukluk stabil duruma gelinceye ve yararın açık bir biçimde riskten daha fazla olduğu belirleninceye kadar boğmaca aşısı uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HEXAXIM, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatit B virüsü, poliovirus veya *Haemophilus influenzae* tip b dışındaki diğer patojenlerden kaynaklanan hastalığı önlemeyecektir. Bununla birlikte, hepatit B enfeksiyonu olmadığında hepatit D (delta ajanından kaynaklanan)'nin ortaya çıkmaması nedeniyle, bağışıklamanın hepatit D'yi önlemesi beklenebilir.

HEXAXIM, hepatit A, hepatit C ve hepatit E gibi diğer ajanların ya da diğer karaciğer patojenlerinin neden olduğu hepatit enfeksiyonuna karşı koruma sağlamayacaktır.

Hepatit B virüsünün uzun inkübasyon süresi nedeniyle, aşı uygulaması sırasında tanı konmamış bir hepatit B enfeksiyonunun mevcut olması mümkündür. Aşı, bu tür vakalarda hepatit B enfeksiyonunu önlemeyebilir.

HEXAXIM, diğer *Haemophilus influenzae* tiplerinin neden olduğu enfeksiyöz hastalıklara ya da kökeni farklı olan menenjitte karşı koruma sağlamamaktadır.

Bağışıklamadan önce

Orta dereceli-ciddi akut febril hastalığı olan ya da enfeksiyon saptanan bireylerde bağışıklama ertelenmelidir. Hafif bir enfeksiyon ve/veya düşük derecede ateş varlığı, aşılamamanın gecikmesine yol açmamalıdır.

Aşılama, kişinin tıbbi öyküsü (özellikle daha önce uygulanan aşılar ve olası advers reaksiyonlar) incelendikten sonra gerçekleştirilmelidir. Benzer bileşenler içeren bir aşının uygulanmasından sonraki 48 saat içinde ciddi ya da şiddetli reaksiyon öyküsü olanlarda HEXAXIM uygulaması dikkatle değerlendirilmelidir.

Herhangi bir biyolojik ürünün enjeksiyonundan önce, uygulamadan sorumlu olan kişi, alerjik reaksiyonu ya da başka herhangi bir reaksiyonu önlemek için bilinen tüm önlemleri almalıdır. Tüm enjekte edilebilir aşılar olduğu gibi, aşının uygulanmasını takiben anafilaktik reaksiyon ortaya çıkması durumunda, uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman kullanıma hazır olmalıdır.

Boğmaca içeren herhangi bir aşının uygulanmasından sonra aşağıdaki olaylardan herhangi birinin ortaya çıktığı biliniyorsa, boğmaca içeren aşının daha sonraki dozlarını uygulama kararı dikkatle değerlendirilmelidir:

- Belirlenebilen başka bir nedene bağlı olmaksızın 48 saat içinde ortaya çıkan $\geq 40^{\circ}\text{C}$ vücut sıcaklığı;
- Aşılamadan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan kollaps ya da şok benzeri durum (hipotonik-hiporesponsif epizod);

- Aşılamadan sonra 48 saat içinde ortaya çıkan ve ≥ 3 saat süren devamlı, durdurulamayan ağlama;
- Aşılamadan sonraki 3 gün içinde ortaya çıkan, ateşli ya da ateşsiz konvülsiyonlar.

Yüksek boğmaca insidansı gibi bazı koşullar söz konusu olduğunda, potansiyel yararlar olası risklerden daha önemli olabilmektedir.

Febril konvülsiyon öyküsü, ailede konvülsiyon ya da Ani Bebek Ölümü Sendromu (SIDS) öyküsü, HEXAXIM uygulaması için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Bu tür advers olaylar aşılamadan sonra 2-3 gün içinde ortaya çıkabildiğinden, febril konvülsiyon öyküsü olanlar yakından takip edilmelidir.

Daha önce tetanoz toksoidi içeren bir aşının uygulanmasını takiben Guillain-Barre sendromu ya da brakiyal nörit ortaya çıkmışsa, tetanoz toksoidi içeren herhangi bir aşırı uygulama kararı, birincil aşılamının tamamlanması ya da tamamlanmaması gibi potansiyel yararlar ve olası riskler dikkatle değerlendirilerek verilmelidir. Aşılama, çoğunlukla birincil aşılamının tamamlanmadığı bireyler (yani üçten az sayıda doz uygulanmış olanlar) için geçerlidir.

İmmünoşüpresif tedavi ya da immün yetersizlik, aşının immünojenitesini azaltabilir. Bu tür tedavilerin uygulanması sona erinceye ya da hastalık düzelinceye kadar aşılamının ertelenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte, antikor yanıtı sınırlı olabilse de, HIV enfeksiyonu gibi kronik immün yetersizliği olan bireylerin aşılanması önerilmektedir.

Kullanım önlemleri

HEXAXIM'i intravasküler, intradermal ya da subkutan enjeksiyon yoluyla uygulamayınız.

Tüm enjekte edilebilir aşılarla olduğu gibi, intramüsküler uygulamayı takiben kanama meydana gelebilmesi nedeniyle, bu aşı da trombositopenisi olan veya kanama bozukluğu olan bireylere dikkatle uygulanmalıdır.

Çok erken doğan bebeklere (gebeliğin ≤ 28 haftasında doğan) ve özellikle daha önce solunum sisteminin olgunlaşmaması öyküsü olan bebeklere birincil bağışıklama serileri uygulanırken, potansiyel apne riski ve 48-72 saat süreyle solunumun izlenmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bebek grubunda aşılama büyük yarar sağladığından, aşı uygulamasından vazgeçilmemeli ya da uygulama ertelenmemelidir.

HEXAXIM'in 0,5 mL'lik bir dozu 23 miligramdan daha az sodyum ve 39 miligramdan daha az potasyum içermektedir. Dolayısıyla bu aşının içerdiği sodyum ve potasyum miktarlarından kaynaklanan hiçbir olumsuz etki beklenmemektedir.

Bu ürün sakkaroz içermektedir. Kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

Laboratuvar testleriyle etkileşim:

Hib kapsüller polisakkarid antijeninin idrar yoluyla atılması nedeniyle, aşılamayı takiben 1-2 hafta içinde pozitif idrar testi gözlenebilir. Bu dönemde Hib enfeksiyonunu doğrulamak için başka testler yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Prematüre bebekler için veri mevcut değildir. Bununla birlikte daha düşük bir immün yanıt gözlemlenmektedir ve klinik koruyuculuk düzeyi bilinmemektedir.

Aşıya verilen immün yanıtlar, genetik polimorfizm çerçevesinde araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

HEXAXIM'in 6 haftalıktan küçük bebeklerdeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Daha büyük çocuklar için veri mevcut değildir (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

HEXAXIM'in pnömokokkal polisakkarid konjuge aşı ile birlikte uygulanmasına ilişkin veriler, antijenlerin her birine karşı verilen antikor yanıtında klinik açıdan ilişkili bir etkileşim olmadığını göstermiştir.

HEXAXIM'in rapel dozunun kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşıları ile birlikte uygulanmasına ilişkin veriler, antijenlerin her birine karşı verilen antikor yanıtında klinik açıdan ilişkili bir etkileşim olmadığını göstermiştir. HEXAXIM ve suçiçeği aşısının antikor yanıtında klinik olarak ilişkili bir etkileşim ortaya çıkabilir ve bu aşılar aynı anda uygulanmamalıdır.

Rotavirüs aşılarının birlikte uygulanmasına ilişkin veriler, antijenlerin her birine karşı verilen antikor yanıtında klinik açıdan ilişkili bir etkileşim olmadığını göstermiştir.

HEXAXIM'in meningokok C konjuge aşısı veya meningokok grup A, C, W-135 ve Y konjuge aşısı ile birlikte uygulanmasına ilişkin veriler, her antijene antikor yanıtı için klinik olarak anlamlı bir etkileşim göstermemiştir.

Başka bir aşıyla birlikte uygulamanın düşünülmesi halinde, immünizasyon farklı enjeksiyon yerlerinden gerçekleştirilmelidir.

HEXAXIM, başka herhangi bir aşıyla ya da parenteral yolla uygulanan diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

İmmünosupresif tedavi durumu dışında diğer tedaviler ya da biyolojik ürünlerle anlamlı bir klinik etkileşim bildirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Laboratuvar testleriyle etkileşim için Bölüm 4.4'e bakınız.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi:

Geçerli değildir. Bu aşı, çocuk doğurma çağındaki kadınlara uygulamaya yönelik değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Geçerli değildir. Bu aşı, çocuk doğurma çağındaki kadınlara uygulamaya yönelik değildir.

Gebelik dönemi

Geçerli değildir. Bu aşı, çocuk doğurma çağındaki kadınlara uygulamaya yönelik değildir.

Laktasyon dönemi

Geçerli değildir. Bu aşı, çocuk doğurma çağındaki kadınlara uygulamaya yönelik değildir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Geçerli değildir. Bu aşı, çocuk doğurma çağındaki kadınlara uygulamaya yönelik değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler**a- Güvenlilik profilinin özeti**

HEXAXIM uygulanan bireylerde yapılan klinik araştırmalarda en sık bildirilen istenmeyen etkiler; enjeksiyon yerinde ağrı, irritabilite, ağlama ve enjeksiyon yerinde eritem oluşumunu içermektedir. İlk dozdan sonra, takibeden dozlara kıyasla nispeten daha fazla ön-tanımlı reaktojenisite gözlenmiştir.

24 aylıktan büyük çocuklarda HEXAXIM'in güvenliliği, klinik çalışmalarda çalışılmamıştır.

b- İstenmeyen etkilerin listesi

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılması için aşağıdaki kategori kullanılmaktadır;

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi 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)

Klinik Çalışmalarda ve Ticari Kullanım Sırasında Bildirilen İstenmeyen Etkiler**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan:	Aşırı duyarlılık reaksiyonu
Seyrek:	Anafilaktik reaksiyon*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın:	Anoreksi (iştahta azalma)
-------------	---------------------------

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Ağlama, uykuya meyilli olma (somnolans)
Yaygın:	Anormal ağlama (uzun süreli ağlama)
Seyrek:	Ateşli ya da ateşsiz konvülsiyon*
Çok seyrek:	Hipotonik reaksiyonlar ya da hipotonik-hiporesponsif epizodlar (HHE)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma

Yaygın: Diyare

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Seyrek: Döküntü

Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki bozukluklar

Çok yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde şişme, irritabilite, ateş (vücut sıcaklığı $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$).

Yaygın: Enjeksiyon yerinde sertlik

Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde nodül, ateş (vücut sıcaklığı $\geq 39.6^{\circ}\text{C}$)

Seyrek: Ekstremitelerde yaygın şişme†.

*Spontane bildirim ile elde edilen istenmeyen etki.

†Bölüm c'ye bakınız.

c- Seçili advers reaksiyonların tanımlanması

Ekstremitelerde yaygın şişme: Çocuklarda, enjeksiyon bölgesinden başlayarak bir ya da her iki eklemi aşan ekstremitelerde yaygın şişme de dahil olmak üzere büyük enjeksiyon yeri reaksiyonları ($>50\text{ mm}$) bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar aşılardan sonra 24-72 saat içinde başlamakta; enjeksiyon yerinde eritem, sıcaklık, hassasiyet ya da ağrıyla bağlantılı olabilmekte ve 3-5 gün içinde spontan olarak düzelmektedir.

Bu riskin, daha önce uygulanan aselüler boğmaca içeren aşı dozlarının sayısına bağlı olduğu ve riskin 4. ve 5. dozlardan sonra arttığı görülmektedir.

d- Potansiyel istenmeyen etkiler (doğrudan HEXAXIM ile bağlantılı olmayan ve HEXAXIM bileşenlerinden ya da içeriklerinden bir veya birkaç tanesini içeren başka aşılarla daha önce bildirilen istenmeyen etkiler)

Sinir sistemi hastalıkları

- Tetanoz toksoidi içeren bir aşının uygulanmasından sonra brakiyal nörit ve Guillain-Barre Sendromu bildirilmiştir.

- Hepatit B antijeni içeren bir aşının uygulanmasından sonra periferik nöropati (poliradikülonörit, yüz felci), optik nörit, merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonu (multipl skleroz) bildirilmiştir.

- Ensefalopati/ensefalit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok erken doğan (gebeliğin ≤ 28 . haftasında doğan) bebeklerde apne (bkz. Bölüm 4.4)

Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki bozukluklar

Haemophilus influenzae tip b içeren aşılardan uygulanmasından sonra, bir ya da her iki alt ekstremiteleri etkileyen ödematöz reaksiyon ortaya çıkabilmektedir. Ortaya çıkması durumunda, bu reaksiyon çoğunlukla birincil enjeksiyonları takiben ve aşılardan sonraki ilk birkaç saat içinde ortaya çıkmaktadır. Bağlantılı semptomlar siyanoz, kızarıklık, geçici purpura ve şiddetli

ağlamayı içerebilmektedir. Tüm olaylar 24 saat içinde sekel bırakmadan spontan olarak düzelir.

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

Hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmako-terapötik grup: Aşılar, Kombine bakteriyel ve viral aşılar, ATC kodu: J07CA09

Her bir bileşen için elde edilen sonuçlar aşağıda yer alan tablolarda özetlenmektedir:

Tablo 1: 3 doz HEXAXIM ile birincil aşılamadan bir ay sonraki Seroproteksiyon/Serokonversiyon oranları*

Antikor Eşik Değerleri		Üç doz		
		6-10-14 Hafta	2-3-4 Ay	2-4-6 Ay
		N = 123 - 220†	N = 322††	N = 934 - 1270‡
		%	%	%
Anti-difteri (≥0,01 IU/mL)		97,6	99,7	97,1
Anti-tetanoz (≥ 0,01 IU/mL)		100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Serokonversiyon**) (Aşı yanıtı§)		93,6 100,0	88,3 99,4	96,0 99,7
Anti-FHA (Serokonversiyon**) (Aşı yanıtı§)		93,1 100,0	90,6 99,7	97,0 99,9
Anti-HBs (≥ 10 mIU/mL)	Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanan	99,0	/	99,7
	Doğum sırasında hepatit B aşısı	95,7	96,8	98,8

	uygulanmayan			
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1 /seyreltme))	100,0	99,4	99,9	
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1/seyreltme))	98,5	100,0	100,0	
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/seyreltme))	100,0	99,7	99,9	
Anti-PRP (≥0,15 µg/mL)	95,4	96,2	98,0	

*Genellikle vekil göstergeler (PT, FHA) ya da korumanın ilişkileri (diğer bileşenler) kabul edilebilir

N = analiz edilen birey sayısı (herbir protokol grup)

** Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmaksızın 3, 5 ay (Finlandiya, İsveç)

† Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanarak ve uygulanmaksızın 6, 10, 14 hafta (Güney Afrika Cumhuriyeti)

†† Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmaksızın 2, 3, 4 ay (Finlandiya)

‡ Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmaksızın (Arjantin, Meksika, Peru) ve doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanarak (Kosta Rika ve Kolombiya) 2, 4, 6 ay

§ Aşı yanıtı: Aşılamadan önceki antikor konsantrasyonunun <8 EU/mL olması durumunda, aşılama sonrası antikor konsantrasyonu ≥ 8 EU/mL olmalıdır. Bunun dışındaki durumlarda, aşılamadan sonraki antikor konsantrasyonu, bağışıklama öncesi düzeye eşit ya da daha yüksek olmalıdır.

‡‡Serokonversiyon: ön aşılama seviyesine (ön-doz 1) kıyasla en az 4 kat artış

Tablo 2: HEXAXIM rapel dozunun uygulanmasından bir ay sonraki Seroproteksiyon/Serokonversiyon oranları*

Antikor Eşik Değerleri	Üç doz içeren birincil aşılamayı takiben yaşamın ikinci yılında rapel aşı dozunun uygulanması		
	6-10-14 Hafta	2-3-4 Ay	2-4-6 Ay
	N = 204†	N = 178††	N = 177-396‡
	%	%	%
Anti-difteri ($\geq 0,1$ IU/mL)	100,0	100,0	97,2
Anti-tetanoz ($\geq 0,1$ IU/mL)	100,0	100,0	100,0
Anti-PT (Serokonversiyon**) (Aşı yanıtı §)	94,4 100,0	86,0 98,8	96,2 100,0
Anti-FHA (Serokonversiyon**) (Aşı yanıtı §)	99,4 100,0	94,3 100,0	98,4 100,0

Anti-HBs (≥ 10 mIU/mL)	Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanan	100,0	/	99,7
	Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmayan	98,5	98,9	99,4
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1/seyreltim))		100,0	98,9	100,0
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1 /seyreltme))		100,0	100,0	100,0
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/seyreltme))		100,0	100,0	100,0
Anti-PRP ($\geq 1,0$ μ g/mL)		98,5	98,9	98,3

*Genellikle vekil göstergeler (PT, FHA) ya da korumanın ilişkileri (diğer bileşenler) kabul edilebilir

N = analiz edilen birey sayısı (herbir protokol grup)

** Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmaksızın 3, 5 ay (Finlandiya, İsveç)

† Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanarak ve uygulanmaksızın 6, 10, 14 hafta (Güney Afrika Cumhuriyeti)

†† Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmaksızın 2, 3, 4 ay (Finlandiya)

‡ Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmaksızın (Meksika) ve doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanarak (Kosta Rika ve Kolombiya) 2, 4, 6 ay

‡‡ Serokonversiyon: ön aşılama seviyesine (ön-doz 1) kıyasla en az 4 kat artış

§ Aşı yanıtı: Ön aşılama antikor konsantrasyonunun (ön-doz 1) < 8 EU/ml olması halinde,rapel sonrası antikor konsantrasyonu ≥ 8 EU/ml olmalıdır. Bunun dışındaki durumlarda, rapel sonrası antikor konsantrasyonu, ön immünizasyon seviyesine (ön-doz 1) eşit veya ondan büyük olmalıdır.

2 ve 4 aylık yaşta, 2 dozdan sonra Hib ve boğmaca antijenlerine immün yanıtlar

2, 4 ve 6 aylık yaşta HEXAXIM uygulanan bebeklerin oluşturduğu bir alt-grupta (N = 148), 2 dozdan sonra Hib (PRP) ve boğmaca antijenlerine (PT ve FHA) verilen immün yanıtlar değerlendirilmiştir. 2 ve 4 aylık yaşta uygulanan 2 dozdan bir ay sonra, PRP, PT ve FHA antijenlerine verilen immün yanıtların, 3 ve 5 aylık yaşta uygulanan 2 primer dozdan bir ay sonra gözlenen yanıtlara benzer olduğu belirlenmiştir: bebeklerin %73,0'ında anti-PRP titrelerinin $\geq 0,15$ μ g/mL olduğu, %97,9'unda anti-PT aşı yanıtı elde edildiği ve anti-FHA aşı yanıtının bebeklerin %98,6'sında ortaya çıktığı gözlenmiştir.

İmmün yanıtın kalıcılığı

Değişken bebek/küçük çocuk birincil serilerinden ve doğum sırasında Hepatit B aşılması ile veya aşılama olmadan sonra aşı indüklü antikorların uzun süreli kalıcılığına ilişkin çalışmalar, antikor seviyelerinin aşı antijenlerinin kabul edilmiş koruyucu seviyeleri ve antikor eşikleri üzerinde kalmaya devam ettiğini göstermiştir (bkz. Tablo 3).

Buna ek olarak, aşının hepatit B bileşenine karşı bağışıklığın, doğum sırasında uygulanan bir doz Hepatit B aşısı ve ardından geometrik ortalama konsantrasyonları 13,3 (%95 CI: 8,82 – 20,0) mIU/ml'de olmak üzere 2, 4 ve 6 aylıklarda, aşı uygulananların %49,3'ünde ≥ 10 mIU/ml antikorun bulunduğu bir küçük çocuk destek (rapel) dozu olmadan, bebeklere uygulanan 3

dozluk birincil seriden sonra 9 yaşına kadar sürdüğü gösterilmiştir. Hepatit B'ye karşı bağışıklık hafızası, aşılamadan sonra 3692 (%95 CI: 1886 – 7225) mIU/ml'de geometrik ortalama konsantrasyonlarının gelişimiyle, aşılananların %93'ünde 9 yaşında bir zorlamalı Hepatit B aşılmasına anamnestik bir yanıtın varlığıyla kanıtlanmıştır.

Tablo 3: HEXAXIM ile aşılamadan sonra 4,5 yaşında seroproteksiyon oranları^a

Antikor Eşikleri	Birincil 6-10-14 haftalık ve destek (rapel) 15-18 aylık		Birincil 2-4-6 aylık ve destek (rapel) 12-24 aylık
	Doğum sırasında hepatit B olmadan	Doğum sırasında hepatit B ile	Doğum sırasında hepatit B ile
	N=173 ^b	N=103 ^b	N=220 ^c
	%	%	%
Anti-difteri (≥ 0,01 IU/ml) (≥ 0,1 IU/ml)	98,2 75,3	97 64,4	100 57,2
Anti-tetanoz (≥ 0,01 IU/ml) (≥ 0,1 IU/ml)	100 89,5	100 82,8	100 80,8
Anti-PT ^e (≥ 8 EU/ml)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA ^e (≥ 8 EU/ml)	93,8	89,0	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mIU/ml)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1/dilüsyon))	NA ^d	NA ^d	99,5
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1/dilüsyon))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/dilüsyon))	NA ^d	NA ^d	100
Anti-PRP (≥ 0,15 µg/ml)	98,8	100	100

N = Analiz edilen kişi sayısı (protokol setine göre)

a: Genel olarak kabul edilen vekiller (PT, FHA) veya koruma bağıntıları (diğer bileşenler)

b: Doğum sırasında hepatit B aşılması ile ve aşılması olmadan 6, 10, 14 hafta (Güney Afrika Cumhuriyeti)

c: Doğum sırasında hepatit B aşılması ile 2, 4, 6 aylık (Kolombiya)

d: Ülkedeki OPV Ulusal İmmünizasyon Günü nedeniyle, Polio sonuçları analiz edilmemiştir

e: 8 EU/ml, 4 LLOQ'ya (Enzime bağlı bağışıklık testi ELISA'daki Alt Kantifikasyon Limiti) karşılık gelmektedir.

Anti-PT ve anti-FHA için LLOQ değeri 2 EU/ml'dir.

Boğmacaya karşı korumada etkinlik ve etkililik

Yüksek derecede endemik olan bir ülkede (Senegal), DTaP aşısı kullanılarak 3 doz içeren birincil serilerin uygulandığı bebeklerde yapılan randomize, çift-kör bir araştırmada, HEXAXIM aşının bileşiminde bulunan aselüler boğmaca (aP) antijenlerinin DSÖ tarafından tanımlanmış en şiddetli tipik boğmacaya (≥ 21 günlük paroksizmal öksürük) karşı aşı etkililiği belgelenmiştir. Bu araştırmada, yeni yürümeye başlayan çocuklarda bir rapel dozun gerekli olduğu görülmüştür. İsveç'te 3, 5, 12 ay programı kullanılarak beş-valanlı DTaP-IPV/Hib aşısı ile yapılan boğmaca hastalığına ilişkin 10 yıllık bir ulusal boğmaca gözetiminde, HEXAXIM aşının bileşiminde bulunan aselüler boğmaca (aP) antijenlerinin uzun dönemde boğmaca insidansını azaltma ve çocukluk çağındaki boğmaca hastalığını kontrol altına alma kapasitesi gösterilmiştir. Uzun süreli takipten elde edilen sonuçlar, kullanılan aşidan bağımsız olarak, ikinci dozu takiben boğmaca insidansının çarpıcı bir biçimde azaldığını göstermiştir.

Hib invazif hastalığına karşı korunmada etkililik

Almanya'da yapılan geniş kapsamlı (beş yılı aşan takip süresi) bir pazarlama sonrası gözetim araştırmasında, DTaP ve Hib kombinasyon aşılarının (HEXAXIM'in bileşiminde bulunan Hib antijenini içeren beş-valanlı ve altı-valanlı aşılar) invazif Hib hastalığına karşı aşı etkililiği gösterilmiştir. Aşının etkililiği, eksiksiz birincil seriler için %96,7 ve rapel doz (birincil seriden bağımsız olarak) için %98,5 olarak saptanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Konvansiyonel tekrarlanan doz toksisitesi ve lokal tolerans araştırmaları temel alındığında, klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

Enjeksiyon yerlerinde, yavaş düzelmesi beklenen kronik histolojik enflamatuvar değişiklikler gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum hidrojen fosfat
Potasyum dihidrojen fosfat
Trometamol
Sakkaroz
L-fenilalanini de içeren esansiyel amino asitler
Sodyum hidroksit, asetik asit ve hidroklorik asit (pH'yı ayarlamak için)
Enjeksiyonluk su

Adsorban için: bkz. Bölüm 2.

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları mevcut olmadığından, bu aşı başka aşılarla ya da tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C ila 8°C arası sıcaklıkta, buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak İçin enjektörü karton kutusunun içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpası (halobutil) ve uç kapağı (halobutil) olan ve ayrı 1 iğne ile birlikte sunulan kullanıma hazır enjektör (tip I cam) içinde 0,5 mL süspansiyon.

Piston tıpası (halobutil) ve uç kapağı (halobutil) olan ve ayrı 2 iğne ile birlikte sunulan kullanıma hazır enjektör (tip I cam) içinde 0,5 mL süspansiyon.

Ambalaj büyüklüğü: 1 ya da 10 enjektör.

Tüm ambalaj büyüklükleri pazara sunulmayabilir.

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

Uygulamadan önce, homojen, beyazımsı renkte bulanık bir süspansiyon elde etmek için kullanıma hazır enjektör çalkalanmalıdır.

Süspansiyon, uygulamadan önce görsel olarak incelenmelidir. Herhangi bir yabancı partiküllü madde ve/veya fiziksel görünümde değişiklik gözlenmesi durumunda, kullanıma hazır enjektör atılmalıdır.

İğne takılmamış olan enjektörler için, iğne, çeyrek dönüşle döndürülerek enjektöre sıkıca takılmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.Ş.

Büyükdere Caddesi No: 193 Kat:7

34394 Levent-Şişli / İstanbul, Türkiye

Tel: 0212 339 10 00

Faks: 0212 339 13 80

8. RUHSAT NUMARASI: 2017/536

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ