

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INFANRIX HEXA 0,5 ml IM Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz ve Süspansiyon İçeren Kullanıma Hazır Enjektör

Steril

Difteri (D), Tetanoz (T), Aselüler Boğmaca komponenti (Pa), Hepatit B (rDNA) (HBV), Çocuk felci (inaktif) (IPV) ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) konjuge aşısı (adsorbe)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

1 doz (0.5 mL) içerisinde:

Difteri toksoidi¹ en az 30 Uluslararası Ünite (IU)
Tetanoz toksoidi¹ en az 40 Uluslararası Ünite (IU)

Bordetella pertussis antijenleri

Pertussis toksoidi (PT)¹ 25 mikrogram

Filamentöz Hemaglutinin (FHA)¹ 25 mikrogram

Pertaktin (PRN)¹ 8 mikrogram

Hepatit B yüzey antijeni (HBs)^{2,3} 10 mikrogram

Polio virüsü (inaktif) (IPV)

tip 1 (Mahoney suşu)⁴ 40 D-antijen ünite

tip 2 (MEF-1 suşu)⁴ 8 D-antijen ünite

tip 3 (Saukett suşu)⁴ 32 D-antijen ünite

Haemophilus influenzae tip b polisakkarid (PRP) 10 mikrogram

(poliribosilribitol fosfat)³

Taşıyıcı protein olarak tetanoz toksoidine konjuge yaklaşık 25 mikrogram

¹alüminyum hidroksid üzerine adsorbe edilmiş, hidrate (Al(OH)₃) 0.5 miligram Al³⁺

²rekombinan DNA teknolojisi ile maya hücrelerinde (*Saccharomyces cerevisiae*) üretilmiş

³alüminyum fosfat üzerine (AlPO₄) adsorbe edilmiş 0.32 miligram Al³⁺

⁴VERO hücrelerinde çoğaltılmış

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 4.5 mg

Bu aşı eser miktarda, üretim prosesinde kullanılan, formaldehit, neomisin ve polimiksin içerebilir (Bkz. Bölüm 4.3)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon için toz ve süspansiyon.

Sterildir.

Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, hepatit B ve çocuk felci (inaktif) (DTPa-HBV-IPV) komponenti, bulanık beyaz süspansiyon halinde sunulmaktadır. Saklama sırasında beyaz bir tortu ve şeffaf bir süzüntü gözlemlenebilir. Bu normal bir gözlemdir. Liyofilize *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) komponenti, beyaz toz olarak sunulmaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

INFANRIX HEXA bebekler ve çocukların difteri, tetanoz, boğmaca, hepatit B, çocuk felci ve Haemophilus influenza tip b'nin neden olduğu hastalıklara karşı primer ve rapel aşılmasında endikedir. INFANRIX HEXA 36 aylıktan büyük çocuklarda kullanım için endike değildir.

INFANRIX HEXA resmi tavsiyeler doğrultusunda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

Primer aşılama şeması iki veya üç dozdan (0.5 ml) oluşur ve bu dozlar resmi önerilere göre uygulanmalıdır (klinik çalışmalarda değerlendirilen şemalar için bkz. Tablo 1 ve 5.1 Farmakodinamik özellikleri).

Rapel dozlar resmi öneriler ile uyumlu olarak verilmelidir, ancak en azından bir doz konjuge Hib aşısı uygulanmış olmalıdır. Antijen bileşimi resmi öneriler ile uyumlu ise INFANRIX HEXA, rapel doz olarak uygulanabilir.

Tablo 1: Aşılama şeması

Primer aşılama	Rapel aşılama	Göz önünde bulundurulması gereken genel konular
Zamanında doğmuş bebekler		
3 doz	Rapel doz uygulanmalıdır.	<ul style="list-style-type: none">Primer dozlar arasında en az 1 ay olmalıdır.Rapel doz, son primer dozdan en az 6 ay sonra ve tercihen bebek 18 aylık olmadan uygulanmalıdır.
2 doz	Rapel doz uygulanmalıdır.	<ul style="list-style-type: none">Primer dozlar arasında en az 2 ay olmalıdır.Rapel doz, son primer dozdan en az 6 ay sonra ve tercihen bebek 11 ila 13 aylıkken uygulanmalıdır.
Gebeliğin 24. Haftasından sonra doğan preterm bebekler		
3 doz	Rapel doz uygulanmalıdır.	<ul style="list-style-type: none">Primer dozlar arasında en az 1 ay olmalıdır.Rapel doz, son primer dozdan en az 6 ay sonra ve tercihen bebek 18 aylık olmadan uygulanmalıdır.

Not: Uygulanabilir resmi önerilere göre aşı dozları düzenlenebilir.

EPI (The Expanded Program on Immunisation – Genişletilmiş Bağışıklama Programı) programı (yaşamın 6, 10, 14 haftalarında) sadece doğumda tek doz hepatit B aşısı yapıldıysa kullanılabilir.

Hepatit B aşısının bir dozunun doğumda uygulandığı durumda, INFANRIX HEXA, yaşın 6. haftasından itibaren hepatit B aşısının tamamlayıcı dozlarının yerine kullanılabilir. Eğer bu yaştan önce hepatit B aşısının ikinci dozu gerekiyorsa, monovalan hepatit B aşısı kullanılmalıdır.

Hepatit B'ye karşı lokal olarak oluşturulan immünoprolifaktik uygulamalar devam ettirilmelidir.

INFANRIX HEXA ile primer aşılamanın ardından klinik çalışmalarda antijenlerin diğer kombinasyonları araştırılmıştır ve rapel doz için kullanılabilir: difteri, tetanoz, aselüler boğmaca (DTPa), difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, *Haemophilus influenzae* tip b

(DTPa+Hib), difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, inaktif poliomyelit, *Haemophilus influenzae* tip b (DTPa-IPV+Hib) ve difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, hepatit B, inaktive poliomyelit, *Haemophilus influenzae* tip b (DTPa-HBV-IPV+Hib).

Uygulama şekli:

INFANRIX HEXA derin intramüsküler enjeksiyon içindir, takip eden enjeksiyonlar tercihen farklı bölgelere yapılmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili çalışma mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

INFANRIX HEXA'nın 36 aylıktan büyük çocuklarda güvenlilik ve etkililiğine ilişkin çalışma mevcut değildir.

Geriatric popülasyon:

Uygulanmaz.

4.3. Kontrendikasyonları

Etkin maddelerden veya bileşenlerden herhangi birine veya formaldehit, neomisin ve polimiksine aşırı duyarlılık.

Daha önce yapılan difteri, tetanoz, boğmaca, hepatit B, çocuk felci ya da Hib aşılamalarından sonra aşırı duyarlılık.

INFANRIX HEXA, bir önceki aşılama da boğmaca bileşeni içeren aşının uygulanmasını takiben 7 gün içerisinde etyolojisi bilinmeyen ensefalopati geçiren bebek veya çocuklarda kontrendikedir. Böyle durumlarda boğmaca aşılması kesilmeli ve aşılama programına difteri-tetanoz, hepatit B, polio ve Hib aşıları ile devam edilmelidir.

Diğer aşılar da olduğu gibi akut ciddi ateşli hastalığı olan bireylerde INFANRIX HEXA uygulaması ertelenmelidir. Minör bir enfeksiyonun varlığı bir kontrendikasyon değildir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşılama tıbbi geçmişin gözden geçirilmesi (özellikle daha önceki aşılama ve istenmeyen olayların ortaya çıkma ihtimali ile ilişkili olarak) ve bir klinik muayeneden sonra yapılmalıdır.

Herhangi bir aşıda olabileceği gibi, aşılanan tüm bireylerde koruyucu bir bağışıklık cevabı oluşmayabilir (bkz. Farmakodinamik Özellikleri)

INFANRIX HEXA, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatit B virüsü, polio virüsü ya da *Haemophilus influenzae* tip b haricindeki patojenlerin neden olduğu hastalıkları önlemez. Ancak, aşılama ile hepatit D'nin önlenmesi beklenir çünkü hepatit D (delta ajan tarafından oluşan) hepatit B enfeksiyonu yokluğunda olmamaktadır.

Aşağıdaki olayların herhangi biri boğmaca içeren aşının alımı ile zamansal olarak ilişkili şekilde ortaya çıkarsa boğmaca içeren aşının daha sonraki dozlarının verilmesi kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

- 48 saat içerisinde tanımlanabilir başka bir nedene bağlı olmadan gelişen ve 40.0°C ve üzerinde ateş
- Aşılamayı izleyen 48 saat içinde kolaps ya da şok-benzeri durum (hipotonik-düşük yanıt atak).
- Aşılamayı izleyen 48 saat içinde sürekli, yatıştırılmayan ve 3 saat veya daha uzun süren ağlama.
- Aşılamayı izleyen 3 gün içinde ateşli veya ateşsiz konvülsiyonlar.

Boğmaca insidansının yüksek olması gibi potansiyel faydaların olası risklerinden daha üstün olduğu durumlar olabilir.

Bütün enjektabl aşılar da olduğu gibi aşının uygulamasından sonra ortaya çıkabilecek nadir anafilaktik olay için gerekli tıbbi tedavi ve gözetim olanakları hazır bulundurulmalıdır.

Tüm aşılar da olduğu gibi, yeni ortaya çıkmış veya ilerlemiş ciddi nörolojik hastalığı olan bebeklerde veya çocuklarda INFANRIX HEXA ile bağışıklamanın veya bu aşılamayı erteleme risk ve faydası dikkatle değerlendirilmelidir.

İntramüsküler uygulamanın ardından kanama oluşabileceğinden INFANRIX HEXA trombositopeni ya da kanama bozukluğu olan kişilere dikkatle uygulanmalıdır.

INFANRIX HEXA, hiçbir koşulda damar içine veya intradermal uygulanmamalıdır.

INFANRIX HEXA eser miktarda neomisin ve polimiksin içerir. Aşı, bu antibiyotiklerden birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Febril konvülsiyon öyküsü, aile öyküsünde konvülsiyonların veya Ani Bebek Ölümü Sendromu'nun (SIDS) olması INFANRIX HEXA kullanımı için bir kontrendikasyon oluşturmaz. Febril konvülsiyon öyküsü olan aşılanan bireyler, bu tarz istenmeyen olaylar aşılamayı takiben 2-3 gün içinde meydana gelebileceği için, yakından takip edilmelidir.

Hekimler, tek başına INFANRIX HEXA uygulamasından sonra görülen oran ile karşılaştırıldığında, INFANRIX HEXA'nın bir konjuge pnömokok aşısı (PCV7, PCV10, PCV13) ya da kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği (MMRV) aşısı ile bir arada uygulandığı durumda, febril reaksiyonların oranının daha yüksek olduğunu bilmelidir. Bu reaksiyonlar çoğunlukla orta şiddetli ($\leq 39^{\circ}\text{C}$) ve geçici olmuştur (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

INFANRIX HEXA ve PCV13'ün eşzamanlı kullanımıyla konvülsiyonlar (ateşli veya ateşsiz) ve hipotonik düşük-yanıt dönemi (HHE) bildirme oranlarında artış gözlenmiştir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Aşılamadan önce veya aşılamadan hemen sonra profilaktik amaçla antipiretik uygulanması, aşılama sonrası febril reaksiyonlarının yoğunluğunu ve insidansını azaltır. Parasetamol ve ibuprofen ile elde edilen klinik veriler profilaktik parasetamol kullanımının ateş oranını azaltırken, profilaktik ibuprofen kullanımının ateş oranını azaltmada kısıtlı etki gösterdiğini düşündürmektedir. Nöbet bozukluğu ve ateşli nöbet hikayesi olan çocuklarda profilaktik antipiretik uygulaması önerilmektedir.

Lokal tedavi kılavuzlarına uygun antipiretik tedavi başlatılmalıdır.

Herhangi bir aşılamada sırasında ve hatta öncesinde iğne ile enjeksiyona karşı psikojenik cevap olarak senkop (bayılma) olabilir. Bayılmaya bağlı yaralanmalardan kaçınmak için gerekli prosedürlerin hazır olması önemlidir.

Özel popülasyonlar

İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu bir kontrendikasyon olarak değerlendirilmemektedir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda aşı uygulanmasından sonra beklenen immünolojik yanıt alınamayabilir.

Klinik veriler INFANRIX HEXA'nın preterm bebeklere uygulanabileceğini göstermiştir. Ancak, bu popülasyondan beklendiği üzere bazı antijenler için daha düşük bağışıklama cevabı görülmüştür (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler ve 5.1 Farmakodinamik özellikleri)

Çok erken doğan bebekler (gebeliğin 28. haftasında veya öncesinde doğanlar) ve özellikle solunum sistemi gelişimi eksikliği hikayesi olanlarda primer bağışıklama serilerinin uygulanmasında potansiyel apne riskine karşı 48-72 saat solunum sisteminin izlenmesi gerekmektedir. Bu bebeklerde aşılamaya yararı yüksek olduğundan, aşılamaya alıkonmamalı ve ertelenmemelidir.

Laboratuvar testleriyle etkileşim

Hib kapsüller polisakkarid antijeni idrarla atıldığı için, aşı uygulamasından sonraki 1-2 hafta içinde pozitif idrar testi görülebilir. Bu dönem içinde Hib enfeksiyonunu teyid etmek için başka testler uygulanmalıdır.

INFANRIX HEXA her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

INFANRIX HEXA her dozunda 1 mmol (39 mg)'dan az potasyum ihtiva eder, yani esasında "potasyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

INFANRIX HEXA konjuge pnömokok aşısı (PCV7, PCV10 ve PCV13), konjuge meningokok serogrup C aşısı (CRM₁₉₇ ve TT konjuge), meningokok serogrupları A, C, W-135 ve Y konjuge aşısı (TT konjuge), meningokokkal serogrup B aşısı (MenB), oral rotavirus aşısı ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği (MMRV) aşısı ile eşzamanlı verilebilir.

Veriler, ayrı antijenlerden herhangi birine antikor yanıtında klinik açıdan anlamlı etkileşimin olmadığını göstermiş olmakla birlikte, konjuge pnömokok aşısı (PCV10) ile bir arada uygulamada polio virüsü tip 2'ye karşı değişken antikor yanıtı gözlenmiştir (serolojik korunma oranı %78-%100 aralığında). Bununla birlikte 2 ve 4 aylıkken verilen 2 dozdan sonra INFANRIX HEXA'nın PRP (Hib) antijenine bağışıklık yanıtı oranları, bir tetanoz toksoidine konjuge pnömokok veya meningokok aşısı ile bir arada uygulandığında daha yüksek bulunmuştur (Bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikleri). Bu gözlemlerin klinik anlamlılığı halen bilinmemektedir.

INFANRIX HEXA, MenB ve pnömokokkal konjuge aşılarla eşzamanlı olarak uygulandığında, inaktive poliovirüs tip 2, konjuge pnömokok serotip 6B antijeni ve boğmaca pertaktin antijenine yanıtlar açısından çalışmalar arasında uyumsuz sonuçlar görülmüştür, ancak bu veriler klinik açıdan anlamlı etkileşimi göstermemektedir.

Klinik çalışmalarda elde edilen veriler, tek başına INFANRIX HEXA uygulamasından sonra görülen oran ile karşılaştırıldığında, INFANRIX HEXA'nın konjuge pnömokok aşilar ile bir arada uygulandığı durumda, febril reaksiyonların oranının daha yüksek olduğuna işaret etmektedir. Bir klinik çalışmadan bildirilen veriler, INFANRIX HEXA'nın MMRV aşısı ile bir arada uygulandığında, febril reaksiyonların oranının tek başına INFANRIX HEXA uygulamasından sonra görülen orandan daha yüksek olduğunu ve tek başına MMRV aşısının uygulamasından sonra görülen ile benzer olduğunu işaret etmektedir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler). Bağışıklık yanıtları etkilenmemiştir.

INFANRIX HEXA, MenB aşısı ve 7-değerlik konjuge pnömokok aşısı ile eşzamanlı olarak uygulandığında, ateş, enjeksiyon yerinde ağrı, iştah kaybı riskinde artış olması nedeniyle mümkün olduğunda aşılamların birbirinden ayrı yapılması düşünülebilir.

Diğer aşılar da olduğu gibi, bağışıklık sistemini baskılayan tedavi gören hastalarda yeterli yanıt alınmayabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

INFANRIX HEXA erişkinlerde kullanım amaçlı değildir, hamilelik esnasında kullanılan aşının emniyetiyle ilgili bilgi mevcut değildir.

Laktasyon dönemi

INFANRIX HEXA erişkinlerde kullanım amaçlı değildir, laktasyon esnasında kullanılan aşının emniyetiyle ilgili bilgi mevcut değildir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

DTPa ve DTPa-içeren kombinasyonlar için gözlemlendiği üzere, INFANRIX HEXA ile primer aşılama ya kıyasla, rapel aşılamanın ardından lokal reaktogenisite ve ateşte bir artış bildirilmiştir.

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın : ($\geq 1/10$)
Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)
Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$)
Seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$)
Çok seyrek ($< 1/10000$)
Bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Aşağıda sunulan ilaca bağlı yan etkiler 16,000'den fazla kişiden elde edilen klinik çalışma verilerine ve pazarlama sonrası verilere dayanmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Üst solunum yolu enfeksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Huzursuzluk, anormal ağlama, hareketlilik

Yaygın: Sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Somnolans (uyuklama)

Çok seyrek: Konvülsiyonlar (ateşli veya ateşsiz)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Öksürük

Seyrek: Bronşit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Döküntü

Çok seyrek: Dermatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ağrı, kızarıklık, enjeksiyon bölgesinde lokal şişme (≤ 50 mm), 38°C ve üzeri ateş,

Yaygın: Enjeksiyon yerinde lokal şişme (> 50 mm)¹, 39.5°C 'den yüksek ateş, sertleşmeyi de içeren enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Yaygın olmayan: Enjeksiyon yapılan uzvu ve bazen komşu eklemleri de kapsayacak şekilde yaygın şişkinlik¹, halsizlik

Pazarlama sonrası veriler

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lenfadenopati², trombositopeni²

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar², anafilaktoid reaksiyonlar (ürtiker dahil)², alerjik reaksiyonlar (kaşıntı dahil)²

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Kolaps veya şok benzeri durum (hipotonik-düşük yanıt dönemi)²

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Apne²[bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – çok prematür (gebeliğin 28.haftasında veya önce doğan) bebeklerde apne]

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Anjiyonörotik ödem²

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Yaygın şişme reaksiyonları^{1,2}, enjeksiyonun yapılan uzvun tamamen şişmesi², enjeksiyon bölgesinde vezikül², enjeksiyon bölgesinde kitle²

¹ Aşılarmaya aselüler boğmaca aşılılarıyla başlamış çocuklar, tam hücreli aşilar ile başlamış çocuklara göre rapel doz uygulamasından sonra daha fazla şişlik reaksiyonu yaşayabilirler. Bu reaksiyonlar ortalama 4 gün içerisinde çözömlenir.

² Spontan raporlama sonucu oluşan istenmeyen etkiler

Eşzamanlı uygulamalara yönelik deneyim

Aşılarmayan bireylerden bazılarının, her iki aşının da rapel (4.) dozu olarak PCV7 ile eşzamanlı INFANRIX HEXA aldığı klinik çalışmalarda, PCV7 ve INFANRIX HEXA'nın bir arada uygulandığı bebeklerdeki dozların %43.4'ünden sonra ateş $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ bildirilirken aynı oran sadece hegzavalan aşının uygulandığı bebeklerde %30.5 olmuştur. Prevenar ile birlikte veya tek başına INFANRIX HEXA uygulanan bebeklerde dozların sırasıyla %2.6 ve %1.5'i sonrasında 39.5°C ve üzerinde yüksek ateş gözlenmiştir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Primer serilerde bu iki aşının bir arada uygulanmasını takiben yüksek ateş insidansı ve şiddeti, rapel dozundan sonra gözlenen ile karşılaştırıldığında daha düşük olmuştur.

Klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre INFANRIX HEXA başka bir konjuge pnömokokaşı ile eş zamanlı uygulandığında benzer ateş insidansları göstermektedir.

Aşılarmayanlardan bazılarının kızamık-kızamıkçık-kabakulak-suçiçeği (MMRV) aşısı ile eşzamanlı olarak INFANRIX HEXA rapel dozu aldığı bir klinik çalışmada, MMRV aşısı ile INFANRIX HEXA'yı aynı zamanda alan çocukların %76.6'sında 38.0°C ve üzeri ateş

bildirilirken, tek başına INFANRIX HEXA alan çocukların %48'sinde ve tek başına MMRV aşısı alan çocukların %74.7'sinde 38.0°C ve üzeri ateş bildirilmiştir. MMRV aşısı ile birlikte INFANRIX HEXA alan çocukların %18'sinde, tek başına INFANRIX HEXA alan çocukların %3.3'ünde ve tek başına MMRV alan çocukların da %19.3'ünde 39.5°C'nin üzerinde ateş bildirilmiştir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Preterm bebeklerde güvenlilik:

Primer aşılama çalışmalarında INFANRIX HEXA, 1.000'in üzerinde preterm bebeğe (24 ila 36 haftalık gebelik döneminden sonra doğan) uygulanmış ve 200'den fazla preterm bebeğe yaşamın ikinci yılında rapel doz olarak verilmiştir. Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda preterm ve zamanında doğmuş bebeklerde benzer semptom oranları gözlenmiştir (apne ile ilgili bilgi için bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları).

Hepatit B aşısı ile deneyim:

Çok seyrek durumlarda serum hastalığı benzeri alerjik reaksiyonlar, felç, nöropati, nevrit, hipotansiyon, vaskülit, liken planus, eritema multiforme, artrit, kas zayıflığı, Guillain-Barré sendromu, ensefalopati, ensefalit ve menenjit bildirilmiştir. Aşı ile nedensel ilişki kurulmamıştır.

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: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Yeterli veri mevcut değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Kombine bakteriyel ve viral aşılar

ATC Kodu: J07CA09

İmmünojenisite (Bağışıklık sağlayıcılık)

INFANRIX HEXA'nın immünojenisitesi 6 haftalık yaştan itibaren yapılan klinik çalışmalarda incelenmiştir. Aşı, 2 ve 3 dozluk primer aşılama (Genişletilmiş Bağışıklama Programı da dahil) ve rapel aşılama şemasına göre değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmaların sonuçları aşağıda yer alan tablolarda özetlenmiştir.

3 dozluk primer aşılama şeması sonrasında, bebeklerin en az %95.7'si aşı antijenlerinin her birine karşı seroprotektif veya seropozitif antikor düzeyleri geliştirmiştir. Rapel aşılama sonrasında (4. doz sonrası) çocukların en az %98.4'ü aşı antijenlerinin her birine karşı seroprotektif veya seropozitif antikor düzeyleri geliştirmiştir.

INFANRIX HEXA ile 3 dozluk primer ve rapel aşılamadan bir ay sonra antikor titreleri seroproteksiyon/seropozitiflik gösteren gönüllülerin yüzdesi

Antikor (eşik değeri)	Doz 3 sonrası				Doz 4 sonrası (3 dozluk primer aşılamadan sonra yaşamın ikinci yılında uygulanan rapel doz)
	2-3-4 ay N= 196 (2 çalışma)	2-4-6 ay N= 1693 (6 çalışma)	3-4-5 ay N= 1055 (6 çalışma)	6-10-14 hafta N= 265 (1 çalışma)	N=2009 (12 çalışma)
	%	%	%	%	%
Anti-difteri (0.1 IU/ml) †	100.0	99.8	99.7	99.2	99.9
Anti-tetanoz (0.1 IU/ml) †	100.0	100.0	100.0	99.6	99.9
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100.0	100.0	99.8	99.6	99.9
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	100.0	100.0	99.7	98.9	99.5
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	99.5	98.9	98.0	98.5*	98.4
Anti-Polio tip 1 (1/8 seyreltme) †	100.0	99.9	99.7	99.6	99.9
Anti-Polio tip 2 (1/8 seyreltme) †	97.8	99.3	98.9	95.7	99.9
Anti- Polio tip 3 (1/8 seyreltme) †	100.0	99.7	99.7	99.6	99.9
Anti-PRP (0.15 µg/ml) †	96.4	96.6	96.8	97.4	99.7**

N = gönüllü sayısı

* doğumda hepatit B aşısı uygulanmamış bir bebek alt grubunda, aşılananların %77.7'sinde anti-HBs titreleri ≥ 10 mIU/mL olmuştur.

** Rapel doz sonrasında gönüllülerin %98.4'ünde anti-PRP konsantrasyonu, uzun süreli korumaya işaret eden ≥ 1 µg/ml olmuştur

† eşik değeri, korumanın göstergesi olarak kabul edilmiştir

İki dozluk primer aşılamadan sonra bebeklerin en az %84.3'ü aşı antijenlerinin her birine karşı seroprotektif veya seropozitif antikor düzeyleri geliştirmiştir. INFANRIX HEXA ile 2 doz primer ve rapel aşısına göre tam aşılamadan sonra gönüllülerin en az %97.9'u aşı antijenlerinin her birine karşı seroprotektif veya seropozitif antikor düzeyleri geliştirmiştir.

Farklı çalışmalara göre, 2 ve 4 aylıkken verilen 2 dozdan sonra INFANRIX HEXA'nın PRP antijenine bağışıklık yanıtı, eğer konjuge tetanoz toksoid aşısı ile birlikte verilmişse, değişkenlik gösterecektir. INFANRIX HEXA bebeklerin en az %84'ünde bir anti-PRP bağışıklık yanıtı oluşturacaktır (eşik değeri $\geq 0.15\mu\text{g/ml}$). Bu değeri taşıyıcı olarak tetanoz toksoid içeren bir pnömokok aşısı ile eşzamanlı uygulandığında %88'e ve INFANRIX HEXA'nın bir TT konjuge meningokok aşısı ile eşzamanlı uygulandığında %98 yükselmektedir (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

INFANRIX HEXA ile 2 doz primer ve rapel aşılamadan bir ay sonra antikor titreleri seroproteksiyon/seropozitiflik gösteren gönüllülerin yüzdesi

Antikor (eşik değeri)	Doz 2 sonrası		Doz 3 sonrası	
	2-4-12 aylık N=223 (1 çalışma)	3-5-11 aylık N=530 (4 çalışma)	2-4-12 aylık N=196 (1 çalışma)	3-5-11 aylık N=532 (3 çalışma)
	%	%	%	%
Anti-difteri (0.1 IU/ml) †	99.6	98.0	100.0	100.0
Anti-tetanoz (0.1 IU/ml) †	100	100.0	100.0	100.0
Anti-PT (5 EL.U/ml)	100	99.5	99.5	100.0
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	100	99.7	100.0	100.0
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	99.6	99.0	100.0	99.2
Anti-HBs (10 mIU/ml) †	99.5	96.8	99.8	98.9
Anti-Polio tip 1 (1/8 seyreltme) †	89.6	99.4	98.4	99.8
Anti-Polio tip 2 (1/8 seyreltme) †	85.6	96.3	98.4	99.4
Anti-Polio tip 3 (1/8 seyreltme) †	92.8	98.8	97.9	99.2
Anti-PRP (0.15 µg/ml) †	84.3	91.7	100.0*	99.6*

N = gönüllü sayısı

† eşik değeri, korumanın göstergesi olarak kabul edilmiştir

* Rapel doz sonrasında 2-4-12 ay şemasına göre aşılama oranı %94.4'ü ve 3-5-11 ay şemasına göre aşılama oranı %97.0'inde anti-PRP konsantrasyonu, uzun süreli korumaya işaret eden ≥ 1 µg/ml olmuştur.

Korumanın serolojik olarak difteri, tetanoz, çocuk felci, Hepatit B ve Hib için ilişkili olduğu belirlenmiştir. Boğmaca için koruma ile ilişkili serolojik faktör bulunmamaktadır. Ancak, INFANRIX HEXA uygulanmasının ardından boğmaca antijenlerine verilen bağışıklık yanıtı INFANRIX'inkiyle eşdeğer olduğundan iki aşının koruyucu etkinliğinin eşdeğer olması beklenmektedir.

Boğmacaya karşı korunmada etkililik

INFANRIX'in boğmaca bileşeninin WHO-tanımlı tipik boğmacaya (≥ 21 gün paroksizmal öksürük) karşı koruyucu etkinliği aşağıda tablo halinde verilen çalışmalarda 3-doz primer bağışıklama sonrasında gösterilmiştir:

Çalışma	Ülke	Program	Aşı etkinliği	Göz önünde bulundurulması gerekenler
Evde temas çalışması (ileriye dönük, körlenmiş)	Almanya	3,4,5 ay	%88.7	Tipik boğmaca bulunan indeks bir olgunun bulunduğu evlerde ikincil temaslardan elde edilen verilere dayalıdır
Etkililik çalışması (NIH sponsorluğunda)	İtalya	2,4,6 ay	%84	Aynı kohortun takibinde etkililik boğmaca için bir rapel dozu uygulamadan primer aşılamadan

				tamamlanmasından sonra 60 aya kadar teyit edilmiştir.
--	--	--	--	---

Bağışıklık yanıtının kalıcılığı

INFANRIX HEXA ile 3 dozluk primer (2-3-4, 3-4-5 veya 2-4-6 aylık) ve rapel (yaşamın ikinci yılında) doz şemasına göre bağışıklık yanıtının kalıcılığı, 4-8 yaş çocuklarda değerlendirilmiştir. Üç polio virüsü tipine ve PRP'ye karşı koruyucu bağışıklık çocukların en az %91.0'ında ve difteri ve tetanoza karşı koruyucu bağışıklık çocukların en az %64.7'sinde gözlenmiştir. Çocukların en az 25.4'ü (anti-PT), %97.5'i (anti-FHA) ve %87.0'si (anti-PRN) boğmaca bileşenlerine karşı seropozitif bulunmuştur.

INFANRIX HEXA ile primer ve rapel aşılama sonrasında antikor titreleri seroproteksiyon/seropozitiflik gösteren gönüllülerin yüzdesi

Antikor (eşik değer)	4-5 yaş çocuklar		7-8 yaş çocuklar	
	N	%	N	%
Anti-difteri (0.1 IU/ml)	198	68.7*	51	66.7
Anti-tetanoz (0.1 IU/ml)	198	74.7	51	64.7
Anti-PT (5 EL.U/ml)	197	25.4	161	32.3
Anti-FHA (5 EL.U/ml)	197	97.5	161	98.1
Anti-PRN (5 EL.U/ml)	198	90.9	162	87.0
Anti-HBs (10 mIU/ml)	250§ 171§	85.3 86.4	207§ 149§	72.1 77.2
Anti-Polio tip 1 (1/8 seyreltme)	185	95.7	145	91.0
Anti-Polio tip 2 (1/8 seyreltme)	187	95.7	148	91.2
Anti-Polio tip 3 (1/8 seyreltme)	174	97.7	144	97.2
Anti-PRP (0.15 µg/ml)	198	98.0	193	99.5

N = gönüllü sayısı

* ELISA ile test edilip anti-difteri antikor konsantrasyonları <0.1 IU/ml bulunan örnekler, Vero hücresi nötralizasyon tayini kullanılarak yeniden test edilmiştir (seroproteksiyon için eşik değer ≥ 0.016 IU/ml): gönüllülerin %96.5'sinde seroproteksiyon tespit edilmiştir.

§ İki klinik çalışmadaki gönüllü sayısı

Hepatit B açısından, INFANRIX HEXA ile 3 dozluk primer ve rapel doz şeması ile seroprotektif antikor düzeylerinin, 4-5 yaş gönüllülerin ≥ 85 'inde ve 7-8 yaş gönüllülerin ≥ 72 'inde, 12-13 yaş gönüllülerin %60'ında ve 14-15 yaş gönüllülerin %53,7'sinde kalıcı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, 2 dozluk primer ve rapel doz şemasından sonra hepatit B'ye karşı koruyucu bağışıklık 11-12 yaş gönüllülerin ≥ 48 'inde kalıcı olmuştur.

Hepatit B immünolojik bellek, 4-15 yaş çocuklarda doğrulanmıştır. Bu çocuklar bebeklikte primer ve rapel doz olarak INFANRIX HEXA almıştır ve ek bir monovalan HBV aşısı uygulandığında, gönüllülerin en az %93'ünde koruyucu bağışıklık gözlemlenmiştir.

Preterm bebeklerde immünojenisite

INFANRIX HEXA'nın immünojenisitesi, 2, 4 ve 6. aylardaki 3 dozluk primer aşılama şemasından sonra yaklaşık 300 preterm bebeği (24-36 haftalık gebelik döneminde doğan) içeren üç çalışmada değerlendirilmiştir. 18 ila 24 aylıkken uygulanan rapel dozun immünojenisitesi yaklaşık 200 preterm bebekte değerlendirilmiştir.

Primer aşılamadan bir ay sonra gönüllülerin en az %98.7'sinde difteri, tetanoz ve polio virüs tip 1 ve 2'ye karşı seroproteksiyon belirlenmiştir; en az %90.9'unda hepatit B, PRP ve polio virüs tip 3 antijenlerine karşı seroprotektif antikor düzeyleri tespit edilmiştir; tüm gönüllüler FHA ve PRN antikorlarına karşı seropozitif iken %94.9'u anti-PT antikorlarına karşı seropozitif bulunmuştur.

Rapel dozdan bir ay sonra gönüllülerin en az %98.4'ünün, PT (en az %96.8) ve hepatit B (en az %88.7) hariç, antijenlerin herbirine karşı seroprotektif veya seropozitif antikor düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Antikor konsantrasyonlarındaki katlı artış (15 ila 235 kat) bakımından rapel doza verilen yanıt, primer aşılamadan preterm bebeklerde tüm INFANRIX HEXA antijenlerine karşı yeterli olduğunu göstermektedir.

74 çocuk ile gerçekleştirilen bir takip çalışmasında, rapel dozdan yaklaşık 2.5 ila 3 yıl sonra çocukların %85.3'ünün halen hepatit B'ye karşı seroproteksiyon altında ve en az %95.7'sinin polio virüsü tip 1, tip 2, tip 3 ve PRP'ye karşı seroproteksiyon altında olduğu görülmüştür.

Pazarlama sonrası deneyim

İsveç'te yürütülen uzun dönemli takibin sonuçları, aselüler boğmaca aşılarının, 3 ve 5 aylık primer aşılama şemasına göre aşı uygulanan ve yaklaşık 12 ay sonra rapel doz uygulanan bebeklerde yüksek seviyede etkili olduğunu göstermektedir. Ancak veriler, 3-5-12 aylık şema uygulandığında boğmacaya karşı korumanın 7-8 yaşlarında azalmaya başladığını göstermektedir. Bu da, daha önce bu şemaya göre aşılanan 5-7 yaşlarındaki çocuklarda ikinci bir rapel aşılama gerektiğini düşündürmektedir.

INFANRIX HEXA'nın Hib bileşeninin etkinliği Almanya'da yürütülen geniş çaplı pazarlama sonrası gözlem çalışması ile araştırılmıştır. Yedi yıllık bir takip döneminde, biri INFANRIX HEXA olan iki heksavalan aşının Hib bileşenlerinin etkinliği, tam primer seriler için %89.6 ve (başlangıçta kullanılan Hib aşısından bağımsız olarak) tam primer seriler artı rapel doz için %100 olmuştur.

İtalya'da devam etmekte olan rutin ulusal izlem sonuçları, INFANRIX HEXA'nın 3 ve 5 aylık primer doz uygulamasından yaklaşık 11 ay sonra rapel dozu uygulandığında bebeklerde Hib hastalığını korumada etkili olduğunu göstermektedir. INFANRIX HEXA 2006 yılından bu yana %95'i aşan aşılama oranı ile İtalya'da bulunan başlıca Hib içerikli aşıdır. Pasif izlem yoluyla 5 yaşın altındaki İtalyan çocuklarda doğrulanan dört Hib vakasının olması, Hib invazif hastalığının iyi düzeyde kontrol edilebilirliğinin devam ettiğine işaret etmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3.Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik, spesifik toksisite, tekrarlanan doz toksisitesi ve bileşenlerin geçimliliği üzerine yapılan konvansiyonel çalışmalardan elde edilen verilere dayanan klinik öncesi veriler insanlara yönelik bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hib tozu:

Laktoz (sığır sütünden elde edilir)

DTPa, HBV, IPV süspansiyon:

Sodyum klorür

Medium 199 (stabilizatör olarak amino asitleri, mineralleri ve vitaminleri içerir)

Enjeksiyonluk su

6.2.Geçimsizlikler

INFANRIX HEXA, aynı enjektör içerisinde başka aşılarla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler

INFANRIX HEXA +2°C ila +8°C arası sıcaklıkta saklanmalıdır.

Saklama sırasında berrak bir üstfaz ile beyaz bir çökelti gözlenebilir.

DTPa-HBV-IPV süspansiyonunu ve sulandırılmış aşığı dondurmuyunuz. Eğer donmuşsa kullanmadan atınız.

Işıktan koruyunuz.

Taşınma sırasında, önerilen saklama koşullarına uyulmalıdır.

Dayanıklılık verileri aşının bileşenlerinin 72 saat süreyle 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda stabil olduğuna işaret etmektedir. Bu veriler sadece geçici ısı sapmaları durumunda sağlık sektörü çalışanlarını yönlendirme amacı taşımaktadır.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği

DTPa-HBV-IPV komponenti, bir şırınga içerisinde sunulmaktadır. Hib komponenti, bir cam flakon içerisinde beyaz toz olarak sunulmaktadır. Flakonlar ve enjektörler, Avrupa Farmakopesi gereklerine uygun olarak nötral cam tip I'den yapılmıştır.

6.6 Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

DTPa-HBV-IPV komponenti homojen bulanık beyaz bir süspansiyon elde etmek için iyice çalkalanmalıdır. DTPa-HBV-IPV komponenti ve Hib tozu herhangi bir yabancı parçacık ve/veya fiziksel görünümünde değişiklik açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Bunlardan birinin görülmesi durumunda aşığı kullanmadan atınız.

Toz, süspansiyon içerisinde tamamen çözününceye kadar karışım çalkalanmalıdır.

Aşının rekonstitüye edilmesine ilişkin talimatlar aşağıda listelenmiştir:

1. DTPa-HBV-IPV süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektörü çalkalayınız.
2. İğneyi kullanıma hazır enjektöre takınız ve enjektörün tüm içeriğini Hib içeren flakona enjekte ediniz.
3. İğne takılı halde Hib içeren flakonu güçlü bir şekilde çalkalayınız ve çözünmenin tamamlandığına emin olunuz.
4. Tüm karışımı enjektöre geri çekiniz.
5. Takılı iğneyi enjeksiyon için uygun boyda bir iğneyle değiştiriniz ve aşığı uygulayınız.

Aşığı sadece oda sıcaklığına eriştiğinde uygulamak iyi klinik uygulamasıdır. Ek olarak, oda ısısındaki flakon, lastik parçacıklarının içeri kaçmasını en aza indirmek için lastik tıpanın yeterli esnekliğe sahip olmasını sağlar. Bunu sağlamak için, kullanıma hazır enjektörü birleştirerek aşığı sulandırmadan önce, flakon oda sıcaklığında ($25\pm 3^{\circ}\text{C}$) en az beş dakika tutulmalıdır.

Sulandırılan aşı sıvı komponentten biraz daha bulanık bir süspansiyondur. Bu normaldir. Sulandırılan aşı herhangi bir yabancı partikül ve/veya anormal bir fiziksel görünüm olup olmadığını anlamak için gözle kontrol edilmelidir. Başka bir değişiklik gözlenirse, aşığı kullanmadan atınız.

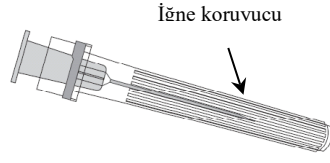
Sulandırıldıktan sonra aşı hemen uygulanmalıdır. Ancak aşı oda sıcaklığında (21°C) 8 saate kadar saklanabilir.

Flakonun tüm içeriğini çekiniz.

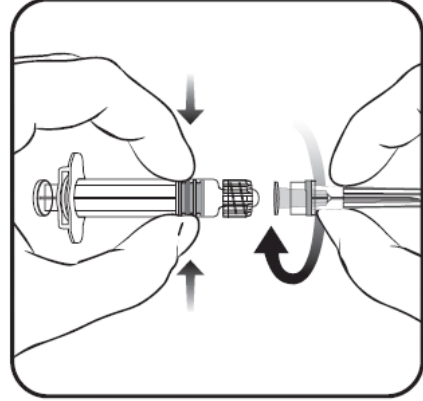
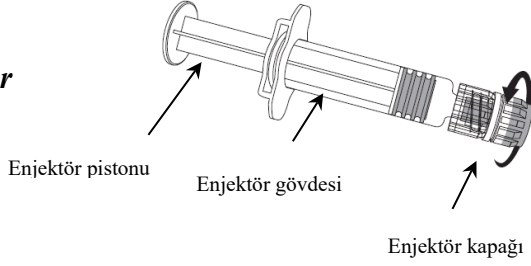
Kullanıma hazır enjektör, luer tipli seramik kaplama uç (CCT) veya luer kilit adaptörlü plastik sabit başlı (PRTC) olarak tedarik edilebilir.

Luer kilit adaptörlü hazır enjektör (PRTC) için özel talimatlar

İğne



Enjektör



1. Enjektör **gövdesini** bir elde tutarak (enjektör pistonundan tutmadan), enjektör kapağını saat yönünün tersine çevirerek açınız.
2. İğneyi enjektöre takmak için, iğneyi saat yönünde kilitlendiğini hissedene kadar çeviriniz (bkz. resim).
3. İğnenin koruyucu kapağını çıkartınız, bazen biraz sert olabilir.
4. Aşıyı uygulayınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.

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

34394, 1.Levent / İSTANBUL

Tel no: 0 212 339 44 00

Faks no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2022/239

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2022

Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ