

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADACEL 0,5 mL IM Enjeksiyonluk Süspansiyon İçeren Flakon
Steril

Difteri, Tetanoz, Boğmaca (aselüler, bileşenlerden) adsorbe edilmiş aşı (azaltılmış antijen içeriği)

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

0,5 mL'lik doz aşağıdaki etkin maddeleri içerir:

Difteri Toksoidi.....	2 Lf
Tetanoz Toksoidi.....	5 Lf
Aselüler Adsorbe Boğmaca:	
Boğmaca Toksoidi (PT).....	2,5 mikrogram
Filamentöz Hemaglutinin (FHA).....	5 mikrogram
Pertaktin (PRN).....	3 mikrogram
Fimbriae Tip 2 ve 3 (FIM).....	5 mikrogram

Aşı, üretim işlemleri sırasında kullanılan, eser miktarda; glutaraldehit ve formaldehit içerebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon içeren flakon.

ADACEL bulanık beyaz bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ADACEL, 4 yaş ve üzeri kişilerde tetanoz, difteri ve boğmacanın (boğmaca öksürüğü) önlenmesine yönelik aktif rapel immünizasyon için endikedir.

ADACEL gebelikte maternal immünizasyonu takiben erken bebeklik döneminde boğmacaya karşı pasif koruma için endikedir. (bkz. Bölüm 4.2, 4.6 ve 5.1).

ADACEL resmi aşılama tavsiyelerine uygun olarak kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Onaylı tüm yaş gruplarında bir dozluk (0,5 mL) tek bir enjeksiyon uygulanması önerilir.

Difteri veya tetanoza karşı aşı durumu bilinmeyen veya eksik olan adolesanlar ve yetişkinler, boğmacaya karşı ve çoğu durumda tetanoz ve difteriye karşı da aşı koruması sağlamak amacıyla bir aşı serisinin parçası olarak bir doz ADACEL ile aşılanabilir. Difteri ve tetanoz (Td) içeren aşının ilave dozu, bu hastalıklara karşı aşı korumasını optimize etmek için bir ay sonra uygulanabilir ve ardından ilk dozdan altı ay sonra difteri veya Td içeren aşının üçüncü dozu uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.1). Dozların uygulama sayısı ve sıklığı resmi aşılama tavsiyelerine uygun olmalıdır.

Difteri, tetanoz ve boğmacaya karşı korumayı yenilemek için 5 ila 10 yıllık aralıklarla ADACEL yeniden uygulanabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Yaralanma durumunda ADACEL, tetanoz profilaksisi için tetanoz immünoglobulin ile eş zamanlı olarak veya resmi aşılama önerilerine uygun olarak tek başına uygulanabilir.

ADACEL, bebekleri boğmacadan pasif olarak korumak için gebe kadınlara ikinci ve üçüncü trimesterde uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.1, 4.6 ve 5.1).

Uygulama şekli:

ADACEL intramüsküler olarak bir dozluk (0,5 mL) tek enjeksiyon şeklinde yapılmalıdır. Tercih edilen bölge deltoid kasıdır.

ADACEL intragluteal, intradermal veya subkütan olarak uygulanmamalıdır (istisnai durumlarda aşı subkütan olarak uygulanabilir; bkz. Bölüm 4.4).

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulamadan önce alınması gereken önlemler
Tıbbi ürünün uygulamadan önce kullanımına ilişkin talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yeterli veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

ADACEL, 4 yaş altındaki çocukların immünizasyonu için endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

ADACEL ile yürütülen klinik çalışmalara 64 yaşına kadar bireyler dahil edilmiştir. Yaşlılarda kullanımına ilişkin ilave bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

ADACEL aşağıdakilere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan kişilere uygulanmamalıdır;

- Difteri, tetanoz veya boğmaca aşıları,
- Aşının yardımcı maddelerinden herhangi biri (bkz. Bölüm 6.1),
- Aşıda tespit edilemeyen eser miktarda bulunabilen, üretimden kaynaklanan kalıntılar (formaldehit, glutaraldehit).

Boğmaca antijeni içeren aşı ile önceki aşılamayı izleyen 7 gün içinde kaynağı bilinmeyen ensefalopati oluşan kişilere ADACEL uygulanmamalıdır.

Diğer aşılarla olduğu gibi akut, şiddetli, febril hastalığı olan kişilerde ADACEL ile aşılama ertelenmelidir. Hafif bir enfeksiyon kontrendikasyon değildir.

ADACEL, eser miktarda tespit edilmemiş formaldehit ve glutaraldehit içerebildiği için bu maddelere aşırı duyarlılığı olan kişilere bu maddelerin uygulanmaması için bir önlem alınmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ADACEL primer immünizasyon için kullanılmamalıdır.

ADACEL ile rapel aşılama ve difteri ve/veya tetanoza karşı önceki rapel aşılama arasındaki süre genellikle resmi aşılama tavsiyelerine göre belirlenmelidir. Klinik veriler difteri ve tetanoz antijeni içeren aşıyla önceki aşılamanın ardından 4 hafta sonra tetanoz, difteri ve boğmaca antijeni içeren aşıyla rapel aşılama uygulanmasının, en az 5 yıllık bir aralığa kıyasla advers reaksiyon oranlarında klinik açıdan anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

Aşılamadan önce

Aşılamadan önce aşılanacak kişinin tıbbi geçmişi (özellikle önceki aşılamalar ve olası advers reaksiyonlar açısından) alınmalıdır. Benzer antijen bileşenleriyle yapılan önceki aşılamalardan sonra 48 saat içinde şiddetli advers reaksiyonlar gelişen kişilerde ADACEL yalnızca dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesi sonrasında kullanılabilir.

Tüm enjektabl aşılar da olduğu gibi, aşının uygulanmasından hemen sonra seyrek anafilaktik reaksiyonların izlenmesi ve tedavisi için uygun araçlar mevcut olmalıdır.

Guillain-Barré Sendromu (GBS) daha önce tetanoz toksoidi içeren bir aşının alınmasından itibaren 6 hafta içinde ortaya çıkmışsa, ADACEL dahil tetanoz toksoidi içeren başka bir aşının uygulanma kararı potansiyel faydalar ve olası riskler göz önünde bulundurularak verilmelidir.

ADACEL progresif nörolojik bozuklukları, kontrol altına alınmamış epilepsisi veya progresif ensefalopatisi olan kişilere tedavi başlatılana kadar ve durum stabilize edilene kadar uygulanmamalıdır.

Aşının immünojenisitesi, immünsüpresif tedavi gören veya immün yetmezliği olan hastalarda sınırlı olabilir. Mümkünse aşılama, tedavi bitene veya hastalık ortadan kalkana kadar ertelenmelidir. Antikor oluşumu sınırlı olsa bile, HIV ile enfekte kişilerin veya AIDS gibi kronik immün yetmezliği olan hastaların aşılanması tavsiye edilmektedir.

Uygulama sırasında tedbir amaçlı önlem

İntravasküler veya intradermal olarak enjekte etmeyiniz.

Kanama meydana gelebileceğinden, intramusküler enjeksiyonlar yalnızca antikoagülanlarla tedavi edilen veya kan pıhtılaşma bozukluğu olan kişilerde dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Aşı bu kişilere derin subkütan enjeksiyon yoluyla da yapılabilir, ancak bu durum lokal reaksiyonların artmasına neden olabilir.

Senkop (bayılma), ADACEL dahil enjektabl aşıların uygulanmasından sonra veya hatta öncesinde ortaya çıkabilir. Bayılmadan kaynaklı yaralanmaları önlemek için önceden önlem alınmalıdır.

Diğer durumlar

Tüm aşılar da olduğu gibi, aşılanan kişilerin tamamı ADACEL aşısından sonra tam olarak korunmayabilir.

Tüm adsorbat aşılar, özellikle aşı subkütan dokunun üst katmanlarına uygulandığında, enjeksiyon bölgesinde kalıcı bir nodül geliştirebilir.

İzlenebilirlik

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

ADACEL, eser miktarda tespit edilmemiş formaldehit ve glutaraldehit içerebildiği için bu maddelere aşırı duyarlılığı olan kişilere bu maddelerin uygulanmaması için bir önlem alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik çalışmalardan elde edilen diğer aşılarda eş zamanlı uygulamaya ilişkin sonuçlar, inaktif influenza aşısı, hepatit B aşısı, inaktif veya oral çocuk felci aşısı ve rekombinant insan papilloma virüsü aşısının ADACEL ile eş zamanlı olarak uygulanabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 4.8). Uygulama resmi aşılama tavsiyelerine göre yapılmalıdır.

Parenteral aşılar eş zamanlı uygulanıyorsa, enjeksiyonlar farklı ekstremitelere uygulanmalıdır. Diğer aşılar, biyolojik ürünler veya terapötik ilaçlarla etkileşimler konusunda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. ADACEL inaktif bir aşı olduğundan, genel olarak kabul edilen aşılama önerilerine uygun olarak vücudun farklı bölgelerine diğer aşılar veya immünoglobulinlerle eş zamanlı olarak uygulanabilir.

İmmünsüpresif tedavi sırasında kullanım için Bölüm 4.4'e bakınız.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

ADACEL resmi tavsiyelere göre gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Gebelik sırasında ikinci veya üçüncü trimesterde ADACEL veya ADACEL POLIO (Tdap-IPV; ADACEL ile aynı miktarda tetanoz, difteri ve boğmaca antijeni içerir) alan kadınlarla ilgili 4 randomize kontrollü çalışmadan (310 gebelik için sonuç), 1 prospektif çalışmadan (546 gebelik için sonuç) ve 5 retrospektif çalışmadan (124.810 gebelik için sonuç) elde edilen güvenlilik verileri gebelik veya fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde aşıyla ilgili negatif etki olmadığını göstermiştir.

Diğer inaktif aşılarla olduğu gibi ADACEL aşısının da herhangi bir trimesterde fetüse zarar vermesi beklenmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik sırasında aşılamaya karşı immünizasyon yanıtı ve bebeklerde boğmacanın önlenmesine yönelik etkililik hakkında bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

Laktasyon dönemi

ADACEL'in içeriğindeki etkin maddelerin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak aşı antijenlerine karşı antikorların tavşanlarda laktasyon sırasında yavrularına geçtiği bulunmuştur. Tavşanlarda süt yoluyla iletilen aşı tarafından indüklenen antikorların etkisi hakkındaki iki çalışma, postnatal gelişimdeki yavrular üzerinde herhangi bir zararlı etki göstermemiştir.

Bununla birlikte ADACEL ile aşılanan annelerin, emzirilen çocukları üzerindeki etkiler çalışılmamıştır. ADACEL inaktif olduğundan, bebek için herhangi bir risk olası değildir. Emziren bir kadını aşılama kararı verilmeden önce aşılanmanın riskleri ve yararları dikkatlice değerlendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

ADACEL, fertilite çalışmalarında değerlendirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ADACEL'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine yönelik bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. ADACEL'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine göz ardı edilebilir derece bir etkisi bulunmakta veya hiç etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda 298 çocuk (4 ila 6 yaş), 1313 adolesan (11 ila 17 yaş) ve 2935 yetişkin (18 ila 64 yaş) dahil olmak üzere toplam 4546 birey ADACEL ile aşılanmıştır. Aşılamadan sonra, aşılanan kişilerin % 21 ila 78'inde meydana gelen enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar (ağrı, kızarıklık ve şişlik) ile birlikte aşılanan kişilerin % 16 ila 44'ünde meydana gelen baş ağrısı ve yorgunluk en yaygın olarak bildirilmiştir. Bu semptomlar genellikle hafifti, aşılamadan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkmıştı ve kalıcı sonuçlar vermeden gerilemişti.

10 ila 17 yaşları arasındaki 1042 sağlıklı erkek ve kız adolesanın katıldığı klinik çalışmada bir güvenlik analizi gerçekleştirilmiştir. Virüs tipleri 6/11/16/18'e karşı dört valanlı insan papilloma virüsü aşısıyla aynı zamanda, bireylere bir doz ADACEL ve bir doz A, C, Y ve W135 serotiplerinin dört valanlı meningokok konjuge aşısı verilmiştir. Eş zamanlı uygulama grubundaki güvenlik profili, eş zamanlı olmayan uygulama grubundaki ile benzerdi. Eş zamanlı uygulanan grupta virüs tipleri 6/11/16/18'e karşı dört valanlı insan papilloma virüsü aşısı için enjeksiyon bölgesinde şişlik daha sık gözlemlenmiştir; ADACEL için enjeksiyon bölgesinde morarma ve ağrı daha sık ortaya çıkmıştır. Eş zamanlı ve eşzamanlı olmayan uygulama yapılan gruplar arasında gözlemlenen farklar % 7'den az görülmüştür ve çalışma katılımcılarının çoğunda advers reaksiyonların şiddeti hafif ila orta şiddette olarak bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların tablosal özeti

İstenmeyen etkilerin değerlendirilmesi aşağıdaki sıklık derecelerine dayanmaktadır:

Çok yaygın	(≥1/10)
Yaygın	(≥1/100 ila <1/10)
Yaygın olmayan	(≥1/1.000 ila <1/100)
Seyrek	(≥1/10.000 ila <1/1.000)
Çok seyrek	(<1/10.000)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 1'de klinik çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar listelenmektedir, ek olarak Tablo 1 ADACEL'in piyasaya sürülmesinden bu yana dünya çapında spontan olarak bildirilen (pazarlama sonrası gözlem) diğer advers reaksiyonları içermektedir. Pazarlama sonrası gözlemlerdeki advers reaksiyonlar büyüklüğü bilinmeyen bir gruptan spontan olarak bildirildiğinden, bunların sıklığını güvenilir bir şekilde belirlemek veya aşıyla nedensel bir bağlantı kurmak her zaman mümkün değildir. Bu nedenle, pazarlama sonrası gözlemlerden elde edilen tüm advers reaksiyonlara “bilinmiyor” sıklık kategorisi atanmıştır.

Tablo 1: Çalışmalardan ve dünya çapındaki pazarlama sonrası raporlardan elde edilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Çocuklar (4 - 6 yaş)	Adolesanlar (11 - 17 yaş)	Yetişkinler (18 - 64 yaş)
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyon) (anjiyoödem, ödem, döküntü, hipotansiyon)*		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Anoreksi (iştah bozukluğu)		
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı		
	Bilinmiyor	Parestezi*, hipoestezi*, Guillain-Barré sendromu*, brakiyal nörit*, yüz felci*, konvülsiyonlar*, senkop*, miyelit*		
Kardiyak hastalıkları	Bilinmiyor	Miyokardit*		
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	İshal	İshal, bulantı	İshal
	Yaygın	Bulantı, kusma	Kusma	Bulantı, kusma
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü		
	Bilinmiyor	Kaşıntı*, ürtiker*		
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın		Jeneralize ağrı veya kas güçsüzlüğü, artralji veya eklem şişmesi	Jeneralize ağrı veya kas güçsüzlüğü
	Yaygın	Jeneralize ağrı veya kas güçsüzlüğü, artralji veya eklem şişmesi		Artralji veya eklem şişmesi
	Bilinmiyor	Miyozit*		

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk/asteni	Yorgunluk/asteni, halsizlik, üşüme	Yorgunluk/asteni, halsizlik
		Enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde eritem, enjeksiyon bölgesinde şişlik		
	Yaygın	Ateş, üşüme, aksiller adenopati	Ateş, aksiller adenopati	Ateş, üşüme, aksiller adenopati
	Bilinmiyor	Enjeksiyon bölgesinde morarma, enjeksiyon bölgesinde steril apse*, enjeksiyon bölgesinde nodül*		

* Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Adolesanlarda ve yetişkinlerde ADACEL uygulamasından sonra, enjeksiyon bölgesinden bir veya her iki eklemine ötesine uzanan ekstremitenin masif şişmesi de dahil olmak üzere büyük ölçekli enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (>50 mm) gözlemlenmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle aşının uygulanmasından 24 ila 72 saat sonra ortaya çıkar ve enjeksiyon bölgesinde eritem, sıcaklık, hassasiyet veya ağrı ile ilişkili olabilir; semptomlar 3 ila 5 gün içinde kendiliğinden azalır.

Pediyatrik popülasyon

Tablo 1'de sunulan ADACEL'in güvenlik profili, yaklaşık 2., 4., 6 ve 18. aylarda Hib ile kombine edilmiş DTaP-IPA ile (primer bağışıklama dahil) daha önce toplam 4 doz almış 4-6 yaşlarındaki 298 çocukta yapılan bir klinik çalışmadan elde edilen verileri içermektedir. Bu klinik çalışmada, aşılamadan sonraki 14 gün içinde bildirilen en yaygın advers olaylar enjeksiyon bölgesinde (bireylerin % 39,6'sında) ağrı ve yorgunluk (bireylerin % 31,5'inde) olmuştur.

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

Uygulanabilir değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kombine bakteriyel ve viral aşılar

ATC Kodu: J07AJ52

Klinik çalışmalar

Tablo 2'de 265 çocuk, 527 adolesan ve 743 yetişkinde ADACEL ile aşılamadan bir ay sonra ölçülen immün yanıtlar gösterilmektedir.

Tablo 2: ADACEL ile aşılamadan bir ay sonra çocuklar, adolesanlar ve yetişkinlerde immün yanıt

Antijen	Kriter	Çocuklar (4 ila 6 yaş) ¹ (N=265) %	Ergenler (11 ila 17 yaş) ² (N=527) %	Yetişkinler (18 ila 64 yaş) ² (N=743) %
Difteri (SN, IU/mL)	≥0,1	100	99,8	94,1
Tetanoz (ELISA, IU/mL veya EU/mL)	≥0,1	100	100	100
Boğmaca (ELISA, EU/mL)				
PT	Rapel	91,9	92	84,4
FHA	aşılamadan	88,1	85,6	82,7
PRN	sonra immün	94,6	94,5	93,8
FIM	yanıt ³	94,3	94,9	85,9

DTaP: Difteri toksoidi (pediyatrik doz), tetanoz ve boğmaca (aselüler); ELISA: Enzim bağlı immünosorbent tayini; EU: ELISA birimleri; IU: Uluslararası birimler; N: Verilerin mevcut olduğu çalışma katılımcılarının sayısı; SN: Seronötralizasyon.

¹ Td508 çalışması Kanada'da 4-6 yaş arası çocuklarla gerçekleştirilmiştir.

² Td506 çalışması Amerika Birleşik Devletleri'nde 11-17 yaş arası adolesanlar ve 18-64 yaş arası yetişkinlerle gerçekleştirilmiştir.

³ Td508 çalışmasında daha önce 2, 4, 6 ve 18 aylıkken DTaP ile primer immünizasyonu tamamlanmış çocuklar için rapel yanıtı, anti-boğmaca antikorlarının konsantrasyonunda 4 kat artış olarak tanımlanmaktadır. Td506 çalışmasında adolesanlar ve yetişkinler için rapel aşılamadan sonra immün yanıtı, aşılama öncesi yüksek konsantrasyona sahip katılımcılarda anti-boğmaca antikorları konsantrasyonunda 2 kat artış ve aşılama öncesi düşük konsantrasyona sahip katılımcılarda 4 kat artış olarak tanımlanmaktadır.

Yetişkinlerde ve adolesanlarda ADACEL'in güvenliliğinin ve immünojenisitesinin, aynı tetanoz ve difteri toksoitleri içeriğine sahip yetişkin formülasyonu difteri-tetanoz (Td) adsorbe aşının tek bir dozu ile gözlenene benzer olduğu gösterilmiştir.

Boğmacaya karşı koruma için serolojik korelasyonlar belirlenmemiştir. Sanofi Pasteur'ün 1992 ile 1996 yılları arasında İsveç'te yürütülmüş boğmaca etkililik çalışması, pediatrik difteri-tetanoz-boğmaca (aselüler) aşısı (DTaP) ile yapılan primer aşılamadan boğmacaya karşı % 85 oranında koruyucu etki sağladığını göstermiştir. Bu verilerle yapılan karşılaştırmaya dayanarak, ADACEL'in koruyucu immün yanıtını indüklediği düşünülmektedir. Adolesanlarda ve yetişkinlerde ADACEL'in rapel dozunu takiben tüm boğmaca antijenlerine karşı antikor konsantrasyonları yukarıda belirtilen etkililik çalışması içinde yer alan bir ev içi temas çalışmasındaki katılımcılarda gözlenen seviyeleri aşmıştır.

Tablo 3: 2, 4 ve 6 aylıkken DTaP ile aşılamadan bir ay sonra bebeklerde gözlemlenenlere kıyasla, adolesanlarda ve yetişkinlerde bir ADACEL dozundan 1 ay sonra gözlenen ortalama boğmaca antikor konsantrasyonlarının (GOK) oranı (İsveç etkililik çalışması) (PPI grubu¹)

	Ergenler (11 ila 17 yaş)²	Yetişkinler (18 ila 64 yaş)²
	ADACEL / DTaP³ GOK oranı (% 95 GA)⁴	ADACEL/ DTaP³ GOK oranı (% 95 GA)⁴
Çalışmaya katılan bireyler	N= 524 - 526	N= 741
Anti-PT	3,6 (2,8, 4,5)	2,1 (1,6, 2,7)
Anti-FHA	5,4 (4,5, 6,5)	4,8 (3,9, 5,9)
Anti-PRN	3,2 (2,5, 4,1)	3,2 (2,3, 4,4)
Anti-FIM	5,3 (3,9, 7,1)	2,5 (1,8, 3,5)

DTaP: Difteri toksoidi (pediyatrik doz), tetanoz ve boğmaca (aselüler); GOK: antikor konsantrasyonlarının geometrik ortalaması; N: Verilerin mevcut olduğu çalışma katılımcılarının sayısı; PPI: Protokol başına immünojenisite.

¹ İmmünojenisite verilerinin mevcut olduğu nitelikli çalışma katılımcıları.

² Td506 çalışması Amerika Birleşik Devletleri'nde 11-17 yaş arası adolesanlar ve 18-64 yaş arası yetişkinlerle gerçekleştirilmiştir. ELISA birimlerinde ölçülen antikor GOK'sı bebekler, adolesanlar ve yetişkinler için ayrı ayrı hesaplanmıştır.

³ N = 80, 3-doz sonrası mevcut verilerle 2, 4 ve 6 aylıkken DTaP aşısı alan bebeklerin sayısı (Klinik Çalışma Td506'dan gelen numunelerle eş zamanlı test edilen İsveç etkililik çalışmasından gelen serum örnekleri).

‡ N = 741, ADACEL için mevcut verilerle per-protokol popülasyonundaki yetişkin sayısı.

⁴ ADACEL uygulamasını takiben görülen GOK düzeyi, DTaP aşılarının uygulanmasını takiben görülen GOK'den daha düşük değildir (ADACEL uygulamasından sonra GOK oranının DTaP'ye bölünmesiyle elde edilen % 95 GA alt sınırı >0,67).

Antikor kalıcılığı

Uzun dönem seroloji verileri, daha önce tek bir rapel ADACEL dozu ile aşılanan bireylerde 3, 5 ve 10. yılların ardından toplanmıştır. Difteri ve tetanoza yönelik seroproteksiyonun kalıcılığı ve boğmaca seropozitifliği Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Daha önce ADACEL dozu almış olan çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde 3, 5 ve 10 yıl sonra seroproteksiyon/seropozitiflik kalıcılık oranı (%) (PPI grubu¹)

		Çocuklar (4-6 yaş) ²	Ergenler (11-17 yaş) ³				Yetişkinler (18-64 yaş) ³		
ADACEL dozundan itibaren geçen süre		5 yıl	3 yıl	5 yıl	10 yıl	3 yıl	5 yıl	10 yıl	
Çalışmaya katılan bireyler		N=128- 150	N=300	N=204- 206	N=28-39	N=292	N=237- 238	N=120- 136	
Antikor		% seroproteksiyon/seropozitiflik							
Difteri (SN, IU/mL)	≥ 0,1	86	97	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6	
	≥ 0,01	100	100	100	100	95,2	93,7	99,3	
Tetanoz (ELISA, IU/mL)	≥ 0,1	97,3	100	100	100	99,0	97,1	100	
Pertussis (ELISA, EU/mL)	Sero- pozitiflik ⁴	63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8	
PT		97,3	100	99,5	100	99,3	100	100	
FHA		95,3	99,7	98,5	100	98,6	97,1	99,3	
PRN		98,7	98,3	99,5	100	93,5	99,6	98,5	
FIM									

ELISA: Enzim bağlı immünosorbent tayini; EU: ELISA birimleri; IU: Uluslararası birimler; N: Verilerin mevcut olduğu çalışma katılımcılarının sayısı; PPI: Protokol başına immünojenisite; SN: Seronötralizasyon

¹Belirtilen zaman noktasında en az bir antijen için immünojenisite verisi bulunan uygun bireyler.

²Td508 çalışması Kanada'da 4-6 yaş arası çocuklarla gerçekleştirilmiştir.

³Td506 çalışması Amerika Birleşik Devletleri'nde 11-17 yaş arası adolesanlar ve 18-64 yaş arası yetişkinlerle gerçekleştirilmiştir.

⁴3 yıl sonra PT için antikor konsantrasyonları ≥5 EU/mL, FHA ve PRN için ≥3 EU/mL ve FIM için ≥17 EU/mL olan veya 5 ve 10 yıl sonra PT, PRN ve FIM için antikor konsantrasyonları ≥4 EU/mL ve FHA için ≥3 EU/mL olan bireylerin katılımı.

Yakın zamanda aşılanmamış kişilerin veya aşı durumu bilinmeyen kişilerin immünojenitesi

Son 20 yılda difteri ve tetanoz içeren bir aşı ile aşılanmamış 40 yaş ve üzeri 330 yetişkine bir doz ADACEL POLIO (Tdap-IPV; ADACEL ile aynı miktarda tetanoz, difteri ve boğmaca antijenleri içerir) uygulandıktan sonra,

Yetişkinlerin ≥% 95,8'i aşının içerdiği tüm boğmaca antijenlerine karşı antikorlar açısından seropozitif olmuştur (≥5 IU/mL);

% 82,4 ve % 92,7'sinin koruyucu anti-difteri antikor konsantrasyonu sırasıyla ≥0,1 ve ≥0,01 IU/mL eşliğinin üzerinde olmuştur;

% 98,5 ve % 99,7'sinin koruyucu anti-tetanoz antikor konsantrasyonu sırasıyla ≥ 0,1 ve ≥ 0,01 IU/mL eşliğinin üzerinde olmuştur;

≥ % 98,8'nin, koruyucu bir anti-polio (anti-çocuk felci) antikor konsantrasyonu (tip 1, 2 ve 3) ≥ 1:8 seyreltme eşliğinin üzerinde olmuştur.

316 bireye uygulanan ilk dozdan bir ve altı ay sonra difteri, tetanoz ve çocuk felci (polio) içeren aşının iki ek dozunun uygulanmasından sonra, bireylerin sırasıyla % 94,6 ve % 100'ünde

difteriye karşı koruyucu antikor konsantrasyonları (sırasıyla $\geq 0,1$ ve $\geq 0,01$ IU/mL) oluşmuştur. Bireylerin % 100'ü tetanoza ($\geq 0,1$ IU/mL) ve çocuk felci tip 1, 2 ve 3'e ($\geq 1:8$ seyreltme) karşı seroproteksiyon sergilemiştir.

Birden fazla aşılamaı takiben immünojenisite

Önceki bir ADACEL veya ADACEL POLIO dozundan 10 yıl sonra tekrar aşılamanın ardından ADACEL'in immünojenisitesi değerlendirilmiştir. Aşıdan bir ay sonra çalışma katılımcılarının $\geq \% 98,5$ 'i difteri ve tetanoz için seroprotektif antikor seviyelerine ($\geq 0,1$ IU / mL) ulaşırken $\geq \% 84$ 'ünde boğmaca antijenlerine rapel yanıt sağlanmıştır. (Boğmacaya karşı rapel yanıt,

- aşılama öncesi seviye < LLOQ (alt kantifikasyon limiti) ise aşılama sonrası LLOQ'nun 4 katı veya daha fazla antikor konsantrasyonu,
- aşılama öncesi seviye \geq LLOQ ama LLOQ'nun 4 katından az ise aşılama öncesi seviyenin 4 katı veya daha fazla antikor konsantrasyonu,
- aşılama öncesi seviye LLOQ'nun 4 katı veya daha fazla ise aşılama öncesi seviyenin 2 katı veya daha fazla antikor konsantrasyonu olarak tanımlanır)

Uzun dönem seroloji verileri ve tekrar aşılama verilerine dayanarak, difteri ve tetanoza karşı korumaya ek olarak boğmacaya karşı bağışıklığı yenilemek için dT aşısı yerine ADACEL kullanılabilir.

Gebelikte immünojenisite

Gebe kadınlarda boğmaca antikor reaksiyonları genel olarak gebe olmayan kadınlardakine benzerdir. Fetüse antikor transferi için aşılama ideal olarak gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde yapılır.

Gebelik sırasında aşılanan kadınların bebeklerinde (< 3 ay) boğmacaya karşı immünojenisite
Yayınlanmış, randomize, kontrollü iki çalışmadan elde edilen veriler gebelik sırasında ADACEL ile aşılanan kadınların bebeklerinde doğumda ve 2 aylıkken (yani primer immünizasyonun başlamasından önce) boğmaca antikor konsantrasyonlarının, gebelik sırasında boğmacaya karşı aşılanmamış kadınlar bebekleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermektedir.

İlk çalışmada 33 gebe kadına gebeliğin 30. ila 32. haftasında ADACEL ve 15 salin plasebo verilmiştir. Boğmaca antijenleri PT, FHA, PRN ve FIM'e karşı geometrik ortalama antikor konsantrasyonları (GOK), aşılanmış kadınların bebeklerinde doğumda 66,8, 234,2, 226,8 ve 1867 EU/mL ve 2 aylıkken 20,6, 99,1, 75,7 ve 510,4 EU/mL tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki bebeklerde karşılık gelen GOK, doğumda 14, 25,1, 14,4 ve 48,5 EU/mL ve 2 aylıkken 5,3, 6,6, 5,2 ve 12 EU/mL olmuştur. GOK oranları (ADACEL/kontrol grubu) doğumda 4,9, 9,3, 15,8 ve 38,5 EU/mL ve 2 aylıkken 3,9, 15, 14,6 ve 42,5 EU/mL bulunmuştur.

İkinci çalışmada, ortalama 34,5 haftalık gebelik haftasında 134 gebe kadına ADACEL uygulanmış ve 138 gebeye tetanoz ve difteri kontrol aşısı yapılmıştır. Boğmaca antijenleri PT, FHA, PRN ve FIM'e karşı GOK, aşılanmış kadınların bebeklerinde doğumda 54,2, 184,2, 294,1 ve 939,6 EU/mL ve 2 aylıkken 14,1, 51, 76,8 ve 220 EU/mL tespit edilmiştir. Kontrol grubundaki bebeklerde karşılık gelen GOK doğumda 9,5, 21,4, 11,2 ve 31,5 EU/mL ve 2 aylıkken 3,6, 6,1, 4,4 ve 9 EU/mL olmuştur. GOK oranları (ADACEL/kontrol grubu) doğumda 5,7, 8,6, 26,3 ve 29,8 EU/mL ve 2 aylıkken 3,9, 8,4, 17,5 ve 24,4 EU/mL bulunmuştur.

Etkililiğe ilişkin gözlemsel çalışmaların da gösterdiği gibi, bu daha yüksek antikor konsantrasyonlarının bebeğe yaşamın ilk 2-3 ayında boğmacaya karşı pasif bağışıklık kazandırması amaçlanmıştır.

Gebelik sırasında aşılanan kadınların bebeklerinde ve küçük çocuklarında immünojenisite

Gebelik sırasında ADACEL veya ADACEL POLIO ile aşılanan kadınların bebekleri için, rutin bebek aşılama immünojenisitesi yayınlanmış çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bebeklerin yaşamın ilk yılında boğmaca ve boğmaca olmayan antijenlere karşı reaksiyonlarına ilişkin veriler değerlendirilmiştir.

Gebelik sırasında ADACEL veya ADACEL POLIO aşısı sonrasında oluşan anne antikorları, bebeğin aktif boğmaca immünizasyonuna karşı bağışıklık yanıtının zayıflamasıyla (körelmesiyle) ilişkili olabilir. Mevcut epidemiyolojik çalışmalarına dayanarak bu zayıflama klinik olarak anlamlı olmayabilir.

Çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler, gebelik sırasında ADACEL veya ADACEL POLIO ile aşılamaya ve bebeklerin veya küçük çocukların difteri, tetanoz, *Haemophilus influenzae* tip B, inaktive edilmiş çocuk felci virüsü veya pnömokok antijenlerine karşı reaksiyonlarına bağlı olarak klinik olarak anlamlı bir zayıflama göstermemiştir.

Gebelik sırasında aşılanan kadınların bebeklerinde boğmacaya karşı etkililik

Gebeliğin üçüncü trimesterinde boğmacaya karşı aşılanan kadınların bebeklerinde aşının yaşamın ilk 2-3 ayındaki etkililiği üç gözlemsel çalışmada araştırılmıştır. Genel etkililik > % 90'dır.

Tablo 5: Anneleri gebelik sırasında ADACEL veya ADACEL POLIO ile aşılanmış bebeklerde boğmacaya karşı aşının etkililiği (aşı etkililiği, VE). Üç retrospektif çalışma.

Yer	Aşı	VE (% 95 GA)	VE tahmin yöntemi	Bebek – Takip süresi
İngiltere	ADACEL POLIO	% 93 (81; 97)	Eşleştirilmemiş vaka kontrolü	2 ay
Amerika	ADACEL*	% 91,4 (19,5; 99,1)	Kohort regresyon modeli	2 ay
İngiltere	ADACEL POLIO	% 93 (89; 95)	Tarama (vaka raporları)	3 ay

* Kadınların yaklaşık % 99'una ADACEL aşısı yapılmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirmesi gerekli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler, tekrarlanan doz toksisitesi ve gebelikte, embriyonal/fötal gelişimde, doğum ve postnatal gelişimde toksisiteye yönelik konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlara yönelik bir tehlike göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Alüminyum fosfat (adjuvan)

2-fenoksietanol

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları gerçekleştirilmediğinden, ADACEL diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Aşı dondurulmamalıdır.

Aşı donmuş ise imha ediniz.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ADACEL 0,5 mL'lik tek dozluk cam flakonlarda tedarik edilir.

Flakonlar Tip 1 camdan üretilmiştir. ADACEL kap kapak sistemi lateks (doğal kauçuk) içermez.

ADACEL aşağıdaki ambalaj şekillerinde sunulmaktadır:

1 tek dozluk flakon

5 tek dozluk flakon

10 tek dozluk flakon

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

Kullanıma ilişkin talimatlar

Parenteral olarak kullanılacak preparatlar, uygulamadan önce yabancı partikül ve/veya renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir. Bu koşullar mevcutsa aşı uygulanmamalıdır.

Aşının normal görünümü, saklama sırasında çökelebilen tekdüze, bulanık, beyaz bir süspansiyondur. Aşırı uygulamadan önce homojen bir süspansiyon elde etmek için kullanmadan önce flakonu iyice çalkalayınız.

Tıpalı bir flakondan doz uygulanırken, tıpa veya tıpanın üzerindeki alüminyum conta çıkarılmamalıdır.

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

İğnelere/kanüllere tekrar koruyucu kapak takılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.Ş.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/599

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.08.2017

Ruhsat yenileme tarihi: 09.11.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ