KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu tıbbi ürün ek izlemeye tabidir. Bu üçgen, yeni bir güvenlilik 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

ADACEL 0,5 mL IM Enjeksiyonluk Süspansiyon İçeren Flakon

Steril

Adsorbe Tetanoz Toksoidi, Azaltılmış Difteri Toksoidi ve Aselüler Boğmaca Aşısı

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 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).

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon içeren flakon.

ADACEL, aselüler boğmaca aşısı ile birleştirilmiş ve enjeksiyonluk su içinde süspanse edilmiş alüminyum fosfat üzerinde ayrı adsorbe edilmiş, steril, tekdüze, bulanık, beyaz tetanoz ve difteri toksoidleri süspansiyonudur. Aselüler boğmaca aşısı 5 saflaştırılmış boğmaca antijeninden meydana gelir (PT, FHA, PRN ve FIM Tip 2 ve 3).

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, 4.4, 4.6 ve 5.1).

ADACEL resmi tavsiyelere uygun olarak kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Primer difteri ve tetanoz toksoit serileri eksik olan veya hiç olmayan bireylere ADACEL aşısı yapılmamalıdır.

ADACEL boğmaca aşıları eksik ya da hiç olmayan kişilere uygulanabilir. Ancak rapel yanıt sadece daha önce primer aşılaması yapılmış veya doğal enfeksiyon yoluyla bağışıklık kazanmış kişilerde ortaya çıkacaktır.

Difteri, tetanoz ve boğmacaya karşı bağışıklığı desteklemek için 5 ila 10 yıllık aralıklarla ADACEL ile yeniden aşılama kullanılabilir (Bkz. Bölüm 5.1).

ADACEL resmi tavsiyelere göre eş zamanlı Tetanoz İmmünoglobülin uygulaması ile birlikte veya tek başına tetanoz eğilimli yaralanmaların tedavisinde kullanılabilir.

ADACEL hamile bir kadına uygulanıyorsa, ideal olarak hamileliğin üçüncü trimesterinde veya resmi önerilere göre yapılmalıdır.

Anneleri hamilelik sırasında ADACEL veya ADACEL POLIO ile aşılanmış bebeklerde aşının etkililiği İngiltere ve ABD'de yayınlanmış üç gözlemsel çalışmada değerlendirilmiştir. Aşı, 3 aylıktan küçük bebeklerde boğmacaya karşı pasif koruma için gebeliğin üçüncü trimesterinde uygulanmıştır.

Tetanoz Aşı Hikayesi	Temiz, küçük yaralar		Tüm diğer yaralar	
	Td* (difteri-tetanoz)	TIG † (Tetanoz Immunglobulin) (İnsan)	Td* (difteri-tetanoz)	TIG †(Tetanoz Immunglobulin) (İnsan)
Bilinmiyor ya da primer aşı serisi olan 3 dozdan az aşı uygulanmış‡	Evet	Hayır	Evet	Evet
3 ya da daha fazla doz aşı uygulanmış‡	Hayır§	Hayır	Hayır**	Hayır ††

* Yetişkin tipi tetanoz ve difteri toksoidi.
†Td'den ayrı bir bölgeye verilen tetanoz immün globulini
‡Birincil bağışıklama yaşa uygun aralıklarla en az 3 dozdur.
§Evet, son güçlendiriciden bu yana >10 yıl geçtiyse.
**Evet, son güçlendiriciden bu yana >5 yıl geçtiyse.

††Evet, tetanoz toksoidine karşı bağışıklık yanıtı yetersiz olabileceğinden, kişilerin önemli bir hümoral bağışıklık yetersizliği durumuna (örn. HIV, agamaglobulinemi) sahip olduğu biliniyorsa

Uygulama şekli:

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

Kullanmadan önce yabancı partikül madde ve/veya renk bozulması açısından inceleyiniz. (Bkz. Bölüm 3 Farmasötik Form.) Bu koşullar mevcutsa ürün uygulanmamalıdır.

Flakonu tekdüze, bulanık bir süspansiyon elde edilene kadar iyice çalkalayınız. Flakon tıpasını dozu çekmeden önce uygun bir antiseptik ile temizleyiniz. Tıpayı veya metal keçeyi yerinde tutarak çıkarmayınız. Aseptik teknik kullanılmalıdır. Hastalığın bulaşmasını önlemek amacıyla, her alıcı için ayrı bir steril iğne ve enjektör veya steril bir tek kullanımlık ünite kullanınız. İğneler yeniden kapatılmamalı, bunun yerine biyolojik tehlike atık kılavuzlarına göre imha edilmelidir. (Bkz. 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri)
Enjeksiyondan önce enjeksiyon yapılacak bölgedeki deri uygun bir antiseptik ile temizlenmelidir. **İntramüsküler** (IM) yoldan toplam 0,5mL'lik hacim uygulayınız. Tercih edilen enjeksiyon bölgesi deltoid kasıdır.

Hastaya kalıcı bir kişisel immünizasyon kaydı veriniz. Ayrıca, hekim veya hemşire olarak her hastanın kalıcı tıbbi kaydına immünizasyon geçmişini kaydetmeniz önemlidir. Bu kalıcı ofis kaydı; aşının adını, uygulama tarihini, dozunu, üreticisini ve lot numarasını içermelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Yeterli veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
ADACEL, 4 yaş altındaki çocukların immünizasyonu için endike değildir.

Geriyatrik popülasyon:
ADACEL ile yürütülen klinik çalışmalara 64 yaşına kadar gönüllüler dahil edilmiştir. Yaşlılarda kullanımına ilişkin ilave bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Hipersensitivite

ADACEL'in herhangi bir bileşenine karşı bilinen sistemik hipersensitivite reaksiyonu veya aşının ya da aynı bileşenlerin bir veya daha fazlasını içeren herhangi bir aşının bir önceki uygulanmasından sonra yaşamı tehdit eden bir reaksiyon oluşması bu aşılama için kontrendikasyondur.

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

Aşının hangi bileşeninin hipersensitivitesinden sorumlu olduğu net olarak bilinemediği için, bileşenlerin hiçbiri uygulanmamalıdır. Alternatif olarak, ilave immünizasyon yapılması düşünülüyorsa bu kişiler değerlendirme için bir alerji uzmanına sevk edilebilir.

Akut nörolojik bozukluklar

Boğmaca içeren aşı ile önceki bağışıklamayı izleyen 7 gün içerisinde başka bir tanımlanabilir nedene atfedilemeyen ensefalopati (örn, koma, bilinç seviyesinin azalması, uzamış nöbetler) oluşursa ADACEL dahil olmak üzere herhangi bir boğmaca içeren aşı ile aşılamaya karşı kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ADACEL'i intravasküler enjeksiyon ile uygulamayınız ve iğnenin kan damarı içerisine girmediğinden emin olunuz.

İntradermal veya subkütan uygulama şekilleri kullanılmamalıdır.

Genel
ADACEL uygulanmadan önce sağlık uzmanları alıcıyı veya hastayı veya alıcının velisini immünizasyonun faydaları ve riskleri hakkında bilgilendirmeli, alıcının son sağlık durumunu sorgulamalı, alıcının aşıya veya benzer bir aşıya karşı olası hipersensitivite geçmişini, önceki immünizasyon geçmişini, immünizasyona karşı kontrendikasyon varlığını incelemeli ve alıcı/veliye immünizasyondan önce sağlanacak bilgilerle ilgili resmi öneriler ile uyumlu olmalıdır.

Alıcıya, ebeveyne veya veliye önceki aşı dozundan sonra bir advers olay belirtisi veya semptomu olup olmadığının sorulması son derece önemlidir.
(Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.8 İstenmeyen Etkiler.)

Tetanoz toksoidi alıcılarında advers olayların oranları ve şiddeti önceki doz sayısından ve önceden mevcut antitoksin düzeyinden etkilenir.

ADACEL aşılamasını takiben, senkop (baygınlık) rapor edilmiştir. Yaralanmayı engellemek ve senkopal reaksiyonları kontrol etmek için prosedürler mevcut olmalıdır.

Tüm aşılarda olduğu gibi, ADACEL aşılanan kişilerin % 100'ünde koruma sağlamayabilir.

Febril ve akut hastalık

Akut veya febril hastalık durumlarında aşılama ertelenmelidir. Ancak, düşük dereceli ateşin eşlik ettiği hastalık genel olarak aşılamayı ertelemek için bir neden olmamalıdır.

Hematolojik

Herhangi bir intramüsküler enjeksiyon, hemofili veya trombositopeni gibi kanama bozuklukları olan kişilerde veya antikoagülan terapisi alan kişilerde enjeksiyon bölgesinde hematoma neden olabileceğinden, potansiyel faydaları uygulama riskinden ağır basmadıkça ADACEL ile intramüsküler enjeksiyon bu kişilere uygulanmamalıdır. Bu kişilere intramüsküler enjeksiyon yoluyla herhangi bir ürünün uygulanmasına karar verilirse ürün, enjeksiyon sonrası hematom oluşumu riskini önlemek için alınacak tedbirlerle birlikte dikkatli

bir şekilde verilmelidir.

İmmün

Aşının bileşenlerine duyarlı olan kişilerde alerjik reaksiyon olasılığı değerlendirilmelidir. ADACEL kullanımının ardından, önceden ürün bileşenlerine karşı hipersensitivite geçmişi olmayan kişilerde de hipersensitivite reaksiyonları meydana gelebilir.

Diğer tüm ürünlerde olduğu gibi, anafilaktik veya akut hipersensitivite reaksiyonu durumunda anında kullanım için epinefrin hidroklorür çözeltisi (1:1.000) ve diğer uygun ajanlar bulundurulmalıdır. Sağlık uzmanları, hastane dışı ortamlarda uygun havayolu yönetimi de dahil olmak üzere ilk anafilaksi yönetimi ile ilgili tavsiyeler hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Bağışıklık sistemi bozulmuş kişiler (hastalıktan veya tedaviden kaynaklı olarak) beklenen immün yanıta ulaşamayabilir. Mümkünse aşılamanın immünosüpresif tedavi tamamlanana kadar ertelenmesi düşünülmelidir. Bununla birlikte, immün yanıt sınırlı olabilse de, HIV enfeksiyonu gibi kronik immün yetmezliği olan kişilerin aşılanması tavsiye edilir.

Nörolojik

ADACEL, progresif veya stabil olmayan nörolojik bozuklukları, kontrol altına alınmamış epilepsisi veya progresif ensefalopatisi olan kişilere, tedavi rejimi belirlenene, durum stabilize edilene ve fayda net bir şekilde riskten ağır basana kadar uygulanmamalıdır.

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

IOM, demiyelinizan santral sinir sistemi, periferik mononöropati ve kraniyal mononöropati hastalıkları ve aşılama arasındaki nedensel ilişkiyi onaylamak veya reddetmek için kanıtların yeterli olmadığı sonucuna varmış olsa da, tetanoz ve/veya difteri toksoidleri içeren aşıları takiben bu hastalıkların görüldüğü hastalara ait bazı vakalar bildirilmiştir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşı-ilaç etkileşimleri
İmmünosüpresif tedaviler beklenen immün yanıtın gelişmesini engelleyebilir. (Bkz., Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri.)

Eş zamanlı aşı uygulaması

ADACEL bir doz trivalan inaktif grip aşısı ile ve 11 ila 12 yaşındakilere bir doz hepatit B aşısı ile eş zamanlı olarak uygulanabilir.

ADACEL ve trivalan inaktif influenza aşının eş zamanlı kullanımı, 19 ila 64 yaş aralığındaki 696 yetişkinin katıldığı bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Aşıları eş zamanlı olarak alan yetişkinlerde güvenlilik ve immünojenisite profilleri, aşılar birbirinden bir ay arayla ayrı günlerde uygulandığında gözlemlenene benzer olmuştur.

ADACEL ve hepatit B aşısının eş zamanlı olarak kullanılması 11 ile 12 yaş aralığındaki 269 ergenin katıldığı bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Aşıları eş zamanlı olarak alan ergenlerde güvenlilik ve immünojenisite profilleri, aşılar birbirinden bir ay arayla ayrı günlerde uygulandığında gözlemlenene benzer olmuştur. ADACEL ve hepatit B aşıları eş zamanlı olarak veya ayrı ayrı uygulandığında, aşı antijenlerinden birine karşı immün yanıtlarda herhangi bir etkileşim gözlemlenmemiştir.

Eş zamanlı olarak uygulanan aşılar ayrı enjektörler kullanılarak, ayrı enjeksiyon bölgelerinde ve tercihen ayrı uzuvlara verilmelidir. ADACEL aynı enjektörde başka parenteral ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADACEL'in klinik çalışmalarının çoğu, doğum kontrolü uygulayan doğurganlık çağındaki kadınları içermektedir. Hormonal kontraseptiflerin ve ADACEL'in birlikte kullanılmasının bu ilaçların etkililiklerini etkilediğine dair bir kanıt yoktur.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Erken bebeklik döneminde boğmacaya karşı pasif bağışıklama için gebelik sırasında ADACEL aşılaması yayınlanmış çalışmalarda değerlendirilmiştir. Gebelik sırasında (çoğunlukla 3. trimesterde) ADACEL veya ADACEL-POLIO alan kadınlarla ilgili 4 randomize kontrollü çalışmadan (310 gebelik için sonuçlar) ve 6 gözlemsel çalışmadan (125.356 gebelik için sonuçlar) elde edilen güvenlilik verileri gebelik veya fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde aşıyla ilgili advers etki olmadığını göstermiştir. Bu çalışmalar, gebelik sırasında gerektiğinde ADACEL uygulamasını desteklemektedir.
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. kısım 5.3).

Çok sayıda (125.666) gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, ADACEL'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar aşıyla ilgili güvenlik endişelerini gösteren herhangi önemli bir epidemiyolojik veri mevcut değildir.

Laktasyon dönemi

ADACEL'in içeriğindeki etkin maddelerin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir, ancak aşı antijenlerine karşı antikorların tavşanların emzirdikleri yavrularına geçtiği bulunmuştur. Tavşanlarda yapılan iki gelişimsel hayvan çalışması, aşı tarafından indüklenen maternal antikorların postnatal gelişimdeki yavrular üzerinde herhangi bir zararlı etkisini göstermemiştir.

Bununla birlikte annelerine ADACEL uygulanan emziren yavruların üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. ADACEL inaktif olduğundan, bebek için herhangi bir risk olası değildir. Emziren bir kadını aşılama kararı verilmeden önce aşılamanın riskleri ve yararları 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

ADACEL'in güvenliliği, 6 klinik çalışmada (298 çocuk ≥4 yaş, 1.508 adolesan, 2.842 yetişkin <65 yaş ve 1.170 yetişkin ≥65 yaş) tek doz ADACEL alan toplam 5.818 katılımcıda değerlendirilmiştir.

Enjeksiyon bölgesindeki ağrı, en yaygın tanımlanmış enjeksiyon bölgesi reaksiyonu olmuştur. Çoğu enjeksiyon bölgesi reaksiyonları aşılamayı takiben 3 gün içinde meydana gelmiş ve ortalama süreleri 3 günden azdır. En sık görülen sistemik reaksiyon çocuklarda yorgunluk, ergenlerde ve yetişkinlerde (18-64 yaş) baş ağrısı olmuştur. Miyalji, ≥65 yaşındaki yaşlı yetişkinler arasında en sık bildirilen sistemik reaksiyonudur. Ateş, aşıların %10'undan azında rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar genellikle geçicidir ve hafif ila orta şiddetlidir. Ek olarak, adolesanlarda ve tüm yetişkinlerde, ADACEL'i takiben enjeksiyon bölgesi ve sistemik reaksiyonların insidansı, bir Td aşı güçlendirici ile gözlemlenenlerle karşılaştırılabilir olmuştur. Çocuklarda, ADACEL'i takiben gözlenen enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve ateş sıklıkları, 4 ila 6 yaşlarında destekleyici olarak uygulandığında DTaP-IPV ile gözlenenlerden önemli ölçüde daha düşüktür. Ateş dışında, sistemik reaksiyonlar için gözlemlenen oranlar iki aşı arasında karşılaştırılabilirdir.

Üç klinik çalışmada ve pazarlama sonrası gözetim sırasında bildirilen tanımlanmış enjeksiyon bölgesi ve sistemik reaksiyonların sıklığı Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 1: ADACEL ile Tek Bir Doz Sonrası Çocuklarda, Ergenlerde ve Yetişkinlerde Klinik Araştırmalarda 0 ila 14 Gün İçerisinde Gözlenen Tanımlanmış Reaksiyonların Sıklığı (%)

Tanımlanmış reaksiyonlar	**Çocuklar 4 - 6 yaş (N = 298)**	**Adolessanlar 11 - 17 yaş (N = 1,184)**	**Yetişkinler 18 - 64 yaş (N = 1,752)**	**Yetişkinler ≥65 yaş (N = 1,153)**
Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları				
Ağrı	39,6	77,8	65,7	43,0
Şişme	24,2	20,9	21,0	18,1
Eritem	34,6	20,8	24,7	24,3

Sistemik Reaksiyonlar				
Ateş (≥38.0°C)	8,7	5,0	1,4	0,5
Baş ağrısı	16,4	43,7	33,9	18,2
Bulantı	9,4	13,3	9,2	Ö.T.*
Diyare	14,4	10,3	10,3	Ö.T.*
Kusma	8,1	4,6	3,0	Ö.T.*
Anoreksi	21,5	Ö.T.*	Ö.T.*	Ö.T.*
Döküntü	8,4	2,7	2,0	Ö.T.*
Vücut ağrısı veya Kas Güçsüzlüğü† /Miyalji‡	6,4	30,4	21,9	28,4
Ağrılı veya şişmiş eklemler	4,0	11,3	9,1	Ö.T.*
Yorgunluk§ / Halsizlik**	31,5	30,2	24,3	17,2
Üşüme	7,1	15,1	8,1	Ö.T.*
Aksiller Lenf Nodu Şişmesi	5,4	6,6	6,5	Ö.T.*

* Öntanımsız
† 18-64 yaş arası çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde yapılan çalışmalarda vücut ağrısı veya kas güçsüzlüğü tanımlanmış terimdi.
‡ Miyalji, ≥65 yaşındaki yetişkinlerde yapılan denemede tanımlanmış terimdi.
§ 18-64 yaş arası çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde yapılan araştırmalarda tanımlanmış terim yorgunluktu.
** ≥65 yaşındaki yetişkinlerde yapılan araştırmada tanımlanmış terim kırgınlıktı.

Pediyatrik popülasyon
Tablo 1'de sunulan ADACEL'in güvenlilik 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 (gönüllülerin % 39,6'sında) ağrı ve yorgunluk (gönüllülerin % 31,5'inde) olmuştur.

Tablo 2: ADACEL'in Sırasıyla 5 ve 10 Yaşında Yeniden Uygulanmasının Ardından Ergenlerde ve Yetişkinlerde Gözlenen Tanımlanmış Reaksiyonların Sıklığı (%)

Tanımlanmış reaksiyonlar	**ADACEL'in yeniden uygulanması**	
	5 yıldan sonra*	**10 yıldan sonra†**
	Adolesanlar ve Yetişkinler 16- 69 yaş arası (N= 544)	**Yetişkinler 20 – 72 yaş arası (N= 361)**
Enjeksiyon Yeri Reaksiyonları		
Ağrı	87,6	87,8
Eritem/ Kızarıklık	28,6	23,1

Şişme	25,6	20,5
Sistemik Reaksiyonlar		
Ateş	6,5	4,2
Baş ağrısı	53,2	40,6
Miyalji	61,0	60,1
Halsizlik	38,2	29,4

* Aşılamadan sonraki 0 ila 14 gün içinde gözlenen advers reaksiyonlar
† Aşılamadan sonraki 0 ila 7 gün içinde gözlenen advers reaksiyonlar

ADACEL'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında spontan olarak aşağıdaki ek advers olaylar bildirilmiştir. Bu olaylar, büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya aşıya maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir. Bu olayları etiketlemeye dahil etme kararları, aşağıdaki faktörlerin bir veya daha fazlasına dayanmaktadır: 1) olayın ciddiyeti, 2) raporlama sıklığı veya 3) ADACEL ile nedensel bağlantının gücü.
İstenmeyen etkiler aşağıdaki kural kullanılarak sıklıklarına göre başlıklandırılmak suretiyle MedDRA sistemine göre sınıflandırılmıştır:
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 3 klinik çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyonları göstermekte ve ayrıca ADACEL'in tüm dünyada pazarlama sonrası kullanımında spontan olarak bildirilen ilave advers olayları içermektedir. Pazarlama sonrası advers olaylar belirsiz bir ölçekteki popülasyon içerisinden gönüllü olarak bildirildiğinden, bunların sıklığını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya aşı maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurabilmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu sebeple, bu advers reaksiyonlar için sıklık kategorisi ''bilinmiyor'' olarak tanımlanmıştır.

Tablo 3: Dünya çapında pazarlama sonrası deneyimden ve çalışmalardan elde edilen yan etkiler

Organ sistemi sınıfı	**Sıklık**	**Çocuklar (4 ila 6 yaş) (N = 298)**	**Ergenler (11 ila 17 yaş) (N = 1.184)**	**Yetişkinler (18 ila 64 yaş) (N = 1.752)**	**Yetişkinler (≥ 65 yaş) (N = 1.153)**
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Hipersensitivite (anafilaktik) reaksiyon (anjiyoödem, ödem, döküntü, hipotansiyon)*			
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Çok yaygın	Anoreksi (iştah kaybı)	Öntanımsız		
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı			
	Bilinmiyor	Parestezi*, hipoestezi*, Guillain-Barré sendromu*, brakiyal nevrit*, yüz felci*, konvülsiyon*, senkop*, miyelit*			
Kalp hastalıkları	Bilinmiyor	Miyokardit*			
Gastrointestinal	Çok	İshal	İshal, bulantı	İshal	Öntanımsız

bozukluklar	yaygın				
	Yaygın	Bulantı, kusma	Kusma	Bulantı, kusma	Öntanımsız
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Döküntü			Öntanımsız
	Bilinmiyor	Prürit*, ürtiker*			
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	Çok yaygın		Jeneralize ağrı veya kas güçsüzlüğü, artralji veya eklemlerde şişlik	Jeneralize ağrı veya kas güçsüzlüğü	Jeneralize ağrı veya kas güçsüzlüğü, (Artralji veya eklemlerde şişlik Öntanımsız)
	Yaygın	Jeneralize ağrı veya kas güçsüzlüğü, artralji veya eklemlerde şişlik		Artralji veya eklemlerde şişlik	
	Bilinmiyor	Miyozit*			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk/ asteni	Yorgunluk/ asteni, üşüme, malez	Yorgunluk/ asteni, malez,	Yorgunluk/ asteni, malez (üşümeÖntanımsız)
		Enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde eritem, enjeksiyon bölgesinde şişlik			
	Yaygın	Pireksi, üşüme, aksiller lenf düğümü şişliği	Pireksi, aksiller lenf düğümü şişliği	Pireksi, üşüme, aksiller lenf düğümü şişliği	Aksiller lenf düğümü şişliği Öntanımsız
	Yaygın olmayan				Pireksi
	Bilinmiyor	Enjeksiyon bölgesinde morarma*, enjeksiyon bölgesinde steril abse*			

*Pazarlama sonrası elde edilen yan etkiler

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:
Bakteriyel aşılar-Boğmaca aşıları
ATC Kodu: J07AJ52

Klinik çalışmalar
İki yüz altmış beş çocuk, 527 adolesan ve 743 yetişkinde ADACEL ile aşılamadan bir ay sonra gözlenen bağışıklık tepkileri aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 4: ADACEL ile aşılamadan bir ay sonra çocuklar, adolesanlar ve yetişkinlerde immün yanıt

Antijen	İmmün yanıt	Çocuklar (4 ila 6 yaş) 265 Kişi %	Ergenler (11 ila 17 yaş) 527 Kişi %	Yetişkinler (18 ila 64 yaş) 743 Kişi %
Difteri toksoidi	≥0,1 IU/mL	100,0	99,8	94,1
Tetanoz toksoidi	≥0,1 IU/mL	100,0	100,0	100,0
Pertussis toksoidi	Rapel Yanıt*	91,9	92,0	84,4
Filamentöz hemaglutinin		88,1	85,6	82,7
Pertaktin		94,6	94,5	93,8
Fimbriae Tip 2 ve 3		94,3	94,9	85,9

* Daha önce 2, 4, 6 ve 18 aylıkken DTaP (difteri toksoidi [pediatrik doz], tetanoz ve aselüler boğmaca) ile primer aşılaması tamamlanmış 4-6 yaşlarındaki çocuklar için rapel yanıtı, anti-boğmaca antikorlarının konsantrasyonunda 4 kat artış olarak tanımlanmaktadır.
Adolesanlar ve yetişkinler için rapel 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 miktarda tetanoz ve difteri toksoidleri içeren yetişkin formülasyonu difteri-tetanoz (Td) adsorbe aşının tek bir dozu ile gözlenene benzer olduğu gösterilmiştir.

Boğmacaya karşı koruma için serolojik korelasyonlar belirlenmemiştir. Sanofi Pasteur Limited'in aselüler boğmaca bebek DTaP formülasyonu ile primer aşılamanın boğmaca hastalığına karşı % 85 oranında koruyucu bir etkililik sağladığının doğrulandığı 1992-1996 yılları arasında yürütülmüş İsveç I boğmaca etkililik çalışmalarından elde edilen verilerle karşılaştırıldığında, ADACEL'in koruyucu bağışıklık tepkilerine yol açtığı düşünülmektedir.

Adolesanlarda ve yetişkinlerde ADACEL'in rapel dozunu takiben tüm antijenler için boğmaca antikor seviyeleri, bu etkililik çalışması içinde yer alan bir ev içi temas çalışmasında gözlenen seviyeleri aşmıştır.

Tablo 5: İsveç I etkililik çalışmasında 2, 4 ve 6 aylıkken DTaP ile aşılamadan bir ay sonra bebeklerde gözlemlenenlere kıyasla, adolesanlarda ve yetişkinlerde bir ADACEL dozundan 1 ay sonra gözlenen boğmaca antikor GOK'lerinin oranı**

	Ergenler	**Yetişkinler**
	ADACEL* / DTaP† GOK oranı (%95 GA)	**ADACEL‡ / DTaP† GOK oranı (%95 GA)**
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)§

* N = 524 ila 526, mevcut ADACELverileri ile per-protokol popülasyonundaki adolesan sayısı
† N = 80, 3-doz sonrası mevcut verilerle 2, 4 ve 6 aylıkken DTaP alan infantların sayısı (Klinik Çalışma Td506'dan gelen numunelerle eş zamanlı test edilen İsveç I Etkililik Çalışmasından gelen serumlar).
‡ N = 741, ADACEL için mevcut verilerle per-protokol popülasyonundaki yetişkin sayısı.
§ ADACEL'i takiben görülen GOK düzeyi, DTaP'yi takiben görülen GOK'den daha düşük değildir (ADACEL için GOK oranının DTaP'ye bölünmesiyle elde edilen % 95 GA alt sınırı>0,67).
** ELISA birimlerinde ölçülen antikor GOK'leri infantlar, adolesanlar ve yetişkinler için ayrı ayrı hesaplandı.

Antikor kalıcılığı
Seroloji takip çalışmaları, daha önce tek bir rapel ADACEL dozu ile aşılanan bireylerde 3, 5 ve 10. yıllarda gerçekleştirilmiştir. Difteri ve tetanoza yönelik seroproteksiyonun kalıcılığı ve boğmaca seropozitifliği Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: ADACEL dozunu takiben 3, 5 ve 10 yıl sonra Çocuklarda, Adolesanlarda ve Yetişkinlerdeki Seroproteksiyonun/Seropozitifliğin Kalıcılığı (PPI Popülasyonu[1])

	Çocuklar (4-6 yaş)[2]	**Ergenler** (11-17 yaş)[2]			**Yetişkinler** (18-64 yaş)[2]		
Zaman noktası	**5 yıl**	**3 yıl**	**5 yıl**	**10 yıl**	**3 yıl**	**5 yıl**	**10 yıl**
Antikor	N=128-	N=300	N=204-206	N=28-39	N=292	N=237-238	N=120 - 136

Difteri (SN, IU/mL)	≥ 0,1	86,0	97,0	95,1	94,9	81,2	81,1	84,6
	≥ 0,01	100,0	100,0	100,0	100,0	95,2	93,7	99,3
Tetanoz (ELISA, IU/mL)	≥ 0,1	97,3	100,0	100,0	100,0	99,0	97,1	100,0
Pertussis (ELISA, IU/mL)	Sero-positivite[3]	63,3	97,3	85,4	82,1	94,2	89,1	85,8
PT								
FHA		97,3	100,0	99,5	100,0	99,3	100,0	100,0
PRN		95,3	99,7	98,5	100,0	98,6	97,1	99,3
FIM		98,7	98,3	99,5	100,0	93,5	99,6	98,5

N = verilerin mevcut olduğu deneklerin sayısı; SN: seronötralizasyon; ELISA: Enzim bağlı immünosorbent tayini

[1]Belirtilen zaman noktasında en az bir antijen için immünojenisite verisi bulunan uygun gönüllüler.

[2]Gönüllülerin bir doz ADACEL aldığı yaş

[3]3 yıl takip süresince PT, FHA ve PRN için ≥ 4 EU/mL ve FIM için ≥ 17 EU/mL antikora sahip gönüllülerin yüzdesi; 5 ve 10 yıl takip süresince PT, FIM ve PRN için ≥ 4 EU/mL ve FHA için ≥ 3 EU/mL antikora sahip gönüllülerin yüzdesi

Tekrar aşılamayı 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 % 98,5'i difteri ve tetanoz için seroprotektif antikor seviyelerine (≥ 0,1 IU / ml) ulaşırken ≥%84'ünde boğmaca antijenlerine rapel yanıt sağlanmıştır. (Boğmacaya karşı rapel yanıt, aşılama öncesi seviye < LLOQ ise aşılama sonrası LLOQ'nun 4 katı veya daha fazla antikor konsantrasyonu, aşılama öncesi seviye ≥ LLOQ ama LLOQ'nun 4 katından az ise aşılama öncesi seviyenin 4 katı veya daha fazlası ya da aşılama öncesi seviye LLOQ'nun 4 katı veya daha fazla ise aşılama öncesi seviyenin 2 katı veya daha fazla antikor konsantrasyonu olarak tanımlanır)

Seroloji takibi ve tekrar aşılama verilerine dayanarak, difteri ve tetanoza ek olarak boğmacaya karşı bağışıklığı arttırmak için dT aşısı yerine ADACEL kullanılabilir.

Gebelikte immunojenisite

Hamile kadınlarda ve yeni doğan bebeklerde boğmaca antikor yanıtlarının değerlendirilmesi, yayınlanmış 4 randomize kontrollü çalışmaya dayanmaktadır.

Boğmaca antijenlerine karşı yönlendirilen maternal antikoru, doğumdan sonra en az 2 ay devam eder ve boğmacaya karşı aktif bağışıklamaya karşı bebek bağışıklık yanıtınınkörelmesi ile ilişkili olabilir. İmmün yanıtın köreltilmesinin klinik önemi bilinmemektedir.

Anneleri hamilelik sırasında ADACEL veya ADACEL-POLIO ile aşılanmış bebeklerde aşının etkinliği, Birleşik Krallık (UK) ve ABD'de (US) yayınlanmış üç gözlemsel çalışmada değerlendirilmiştir. Aşı, 3 aylıktan küçük bebeklerde boğmacaya karşı pasif koruma için gebeliğin üçüncü trimesterinde uygulanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirmesi gerekli değildir.

5.2. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Alüminyum fosfat
2-fenoksietanol
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından ADACEL herhangi bir aşı veya diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

48 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2ºC - 8°C). **Aşı dondurulmamalıdır.** Aşı donmuş ise aşıyı kullanmayınız.

Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız.

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

6.6. Beşeri tıbbi üründen 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.

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:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

30.12.2022