

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEXAXİM 0.5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör

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

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir doz<sup>1</sup> (0,5 mL) aşağıdakileri içerir:

Difteri Toksoidi .....	20 IU <sup>2</sup> , den az olmamak üzere
Tetanoz Toksoidi .....	40 IU <sup>2,3</sup> , den az olmamak üzere
<i>Bordetella pertussis</i> antijenleri	
Boğmaca Toksoidi .....	25 mikrogram
Filamentöz Hemaglutinin.....	25 mikrogram
Poliovirus (İnaktif) <sup>4</sup>	
Tip 1 (Mahoney) .....	40 D antijen birimi <sup>5</sup>
Tip 2 (MEF-1).....	8 D antijen birimi <sup>5</sup>
Tip 3 (Saukett) .....	32 D antijen birimi <sup>5</sup>
Hepatit B yüzey antijeni <sup>6</sup> .....	10 mikrogram
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b polisakkarid .....	12 mikrogram
(Poliribosilribitol Fosfat)	
Tetanoz proteinine konjuge edilmiş olarak .....	22-36 mikrogram

<sup>1</sup> Hidrate edilmiş alüminyum hidroksit ile adsorbe edilmiş (0,6 mg Al<sup>3+</sup>)

<sup>2</sup> Alt güven sınırı olarak (p= 0,95)

<sup>3</sup> Veya bir immünojenisite değerlendirmesiyle belirlenmiş olan eşdeğer aktivite

<sup>4</sup> Vero hücrelerinde üretilmiştir

<sup>5</sup> Veya uygun bir immünokimyasal yöntem kullanılarak belirlenmiş olan eşdeğer miktarda antijen

<sup>6</sup> Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak *Hansenula polymorpha* maya hücrelerinde üretilmiştir

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

#### Yardımcı maddeler:

Disodyum hidrojen fosfat.....1,528 mg



Potasyum dihidrojen fosfat.....1,552 mg  
Fenilalanin.....85 mcg  
(bkz. Bölüm 4.4)

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

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör.  
HEXAXIM, beyazımsı, bulanık bir süspansiyondur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Bu aşı, resmi önerilere uygun olarak kullanılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

##### *Birincil aşılama:*

Birincil aşılama, resmi önerilere uygun olarak 2 dozdan (dozlar arası en az 8 hafta arayla uygulanan) veya 3 dozdan (dozlar arası en az 4 hafta arayla uygulanan) oluşmaktadır.

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

Doğum sırasında bir doz hepatit B aşısı uygulanmış olması durumunda;

- 6 haftalık yaştan itibaren hepatit B aşısının tamamlayıcı dozları için HEXAXIM kullanılabilir. Bu yaştan önce ikinci bir hepatit B aşısı dozunun gerekli olması halinde, monovalan hepatit B aşısı kullanılmalıdır.
- Doğum sırasında bir doz hepatit B aşısı uygulandığında, HEXAXIM ile heksavalan/pentavalan/heksavalan ardışık bebek primer aşılama programı ve bir pentavalan DTPaP-IPV/Hib aşısı resmi tavsiyelere göre kullanılabilir.
- 

##### *Rapel aşılama:*

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



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

Buna ek olarak:

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

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

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

DSÖ GBP (6, 10, 14. hafta):

Bu DSÖ-GBP şemasından sonra, aşağıda belirtildiği gibi rapel doz uygulanması gereklidir.

- En azından, bir doz rapel polio aşısı uygulanmalıdır.
- Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmaması halinde, bir hepatit B aşısı rapel dozu uygulanması gereklidir.
- Rapel doz için HEXAXIM düşünülebilir.

Hexaxim'in 6 haftalıktan küçük bebeklerde güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Daha büyük çocuklarda veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

### **Uygulama şekli:**

Bağışıklama, intramüsküler (IM) enjeksiyon yoluyla gerçekleştirilmelidir. Önerilen enjeksiyon yerleri uyluğun antero-lateral bölgesi (tercih edilen yer) veya daha büyük (muhtemelen 15 aylıktan büyük) çocuklarda deltoid kastır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

Karaciğer yetmezliğine sahip popülasyon için veri mevcut değildir.

#### **Diğer pediatrik popülasyonlar:**

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



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

### **Geriatrik popülasyon:**

Uygulanabilir değildir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Daha önceki bir HEXAXIM uygulamasından sonra anafilaktik reaksiyon öyküsü.

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

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

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

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

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

#### İzlenebilirlik

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

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

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

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



enfeksiyonunu önlemeyebilir.

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

### Bağışıklamadan önce

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

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

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

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

- Belirlenebilen başka bir nedene bağılı olmaksızın aşılanmadan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  vücut sıcaklığı;
- Aşılanmadan sonraki 48 saat içinde ortaya çıkan kollaps ya da şok benzeri durum (hipotonik-hiporesponsif epizod);
- Aşılanmadan sonra 48 saat içinde ortaya çıkan ve  $\geq 3$  saat süren devamlı, durdurulamayan ağlama;
- Aşılanmadan sonraki 3 gün içinde ortaya çıkan, ateşli ya da ateşsiz konvülsiyonlar.

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

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

Daha önce tetanoz toksoidi içeren bir aşının uygulanmasını takiben Guillain-Barre sendromu ya da brakiyal nörit ortaya çıkmışsa, tetanoz toksoidi içeren herhangi bir aşiyı uygulama kararı, birincil aşılanmanın tamamlanması ya da tamamlanmaması gibi potansiyel yararlar ve olası



riskler dikkatle değerlendirilerek verilmelidir. Aşılama, çoğunlukla birincil aşılanmanın tamamlanmadığı bireyler (yani üçten az sayıda doz uygulanmış olanlar) için geçerlidir.

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

### Özel popülasyonlar

İmmünojenisite verileri, 105 prematüre bebek için mevcuttur. Bu veriler, HEXAXIM'in prematüre bebeklerde kullanımını desteklemektedir. Prematüre bebeklerde beklendiği üzere, seroprotektif seviyeler elde edilmiş olsa da dolaylı olarak term bebeklerle karşılaştırıldığında bazı antijenler için daha düşük immün yanıt gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda prematüre bebeklerde (37 ve daha küçük gestasyon haftasında doğmuş) güvenlik verileri toplanmamıştır.

İleri derece prematüre doğan bebeklere (28 ve daha küçük gestasyon haftasında doğmuş) ve özellikle önceden solunum sistemi gelişim geriliği öyküsü olan bebeklere birincil bağışıklama serileri uygulanırken, potansiyel apne riski ve 48-72 saat süreyle solunumun izlenmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bebek grubunda aşılama büyük yarar sağladığından, aşı uygulamasından vazgeçilmemeli ya da uygulama ertelenmemelidir.

Aşıya verilen immün yanıtlar, genetik polimorfizm çerçevesinde araştırılmamıştır.

Kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde, bozulmuş bir hepatit B yanıtı gözlenmektedir ve hepatit B virüsü yüzey antijenine (anti-HBsAg) karşı antikor seviyesine göre ilave hepatit B aşısı dozlarının uygulanması düşünülmelidir.

HIV'e maruz kalmış (enfekte veya enfekte olmayan) bebeklerdeki immünojenisite verileri, doğumdaki HIV durumları ne olursa olsun HIV'e maruz kalmış bebeklerden oluşan potansiyel immün yetersiz popülasyonda HEXAXIM'in immünojenik olduğunu göstermektedir. Bu popülasyonda spesifik güvenlik endişesi gözlenmemiştir.

### Kullanım önlemleri

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

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



Senkop, herhangi aşılama sonrasında veya hatta öncesinde iğne enjeksiyonuna psikojenik bir yanıt olarak yaşanabilir. Prosedürler, düşme ile yaralanmayı önlemek ve senkopu yönetmek için hazır olmalıdır.

#### Laboratuvar testleriyle etkileşim:

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

#### HEXAXİM fenilalanin, potasyum ve sodyum içerir

HEXAXİM her 0,5 mL'lik dozda 85 mikrogram fenilalanin içermektedir. Fenilalanin, vücut fenilalanini düzgün bir şekilde atmadığı için fenilalaninin vücutta biriktiği nadir bir genetik bozukluk olan fenilketonürisi (PKU) olan kişiler için zararlı olabilir.

HEXAXİM her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ve 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum içermektedir; yani aslında "sodyum ve potasyum içermez".

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

HEXAXİM, her bir antijene karşı antikor yanıtında klinik olarak anlamlı bir etkileşim olmadığı gösterildiği için pnömokokkal polisakkarid konjuge aşı, kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) ve suçiçeği içeren aşılar, rotavirüs aşıları, meningokok C konjuge aşısı veya meningokok grup A, C, W-135 ve Y konjuge aşısı ile eşzamanlı uygulanabilir.

Başka bir aşıyla birlikte uygulaması düşünülduğünde, immünizasyon farklı enjeksiyon yerlerinden gerçekleştirilmelidir.

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

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

Laboratuvar testleriyle etkileşim için Bölüm 4.4'e bakınız.

#### **4.6. Gebelik ve Laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

Gebelik sırasında kullanım için endike değildir. Hayvanlarda veya insanlarda gebelik sırasında olası zararlı etkileri açısından değerlendirilmemiştir.



## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

HEXAXIM için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından değerlendirilmemiştir.(bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **Laktasyon dönemi**

HEXAXIM'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. HEXAXIM'in süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır.

### **Üreme yeteneği/fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme yeteneği üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Veri bulunmamaktadır.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### a- Güvenlilik profilinin özeti

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

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

##### b- İstenmeyen etkilerin listesi

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılması için aşağıdaki kategori kullanılmaktadır;

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır;

Çok yaygın	( $\geq 1/10$ )
Yaygın	( $\geq 1/100$ ila $< 1/10$ )
Yaygın olmayan	( $\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$ )
Seyrek	( $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$ )
Çok seyrek	( $< 1/10.000$ )
Bilinmiyor	(eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)





## **Klinik Çalışmalarda ve Pazarlama Sonrası Gözetim Sırasında Bildirilen İstenmeyen Etkiler**

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonu  
Seyrek: Anafilaktik reaksiyon\*

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Anoreksi (iştahta azalma)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

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

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Kusma  
Yaygın: Diyare

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Seyrek: Döküntü

### **Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki bozukluklar**

Çok yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde şişme, iritabilite, ateş (vücut sıcaklığı  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ).  
Yaygın: Enjeksiyon yerinde sertlik  
Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde nodül, ateş (vücut sıcaklığı  $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$ )  
Seyrek: Ekstremitede yaygın şişme†.

\*Spontane bildirim ile elde edilen istenmeyen etki.

†Bölüm c'ye bakınız.

### **c- Seçili advers reaksiyonların tanımlanması**

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

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

### **d- Potansiyel istenmeyen etkiler (doğrudan HEXAXIM ile bağlantılı olmayan ve HEXAXIM**



bileşenlerinden ya da içeriklerinden bir veya birkaç tanesini içeren başka aşularla daha önce bildirilen istenmeyen etkiler)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

- Tetanoz toksoidi içeren bir aşının uygulanmasından sonra brakial nörit ve Guillain-Barre Sendromu bildirilmiştir.
- Hepatit B antijeni içeren bir aşının uygulanmasından sonra periferik nöropati (poliradikülonörit, yüz felci), optik nörit, merkezi sinir sistemi demiyelinizasyonu (multipl skleroz) bildirilmiştir.
- Ensefalopati/ensefalit

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Çok erken doğan (gebeliğin  $\leq 28$ . haftasında doğan) bebeklerde apne (bkz. Bölüm 4.4)

### **Genel hastalıklar ve uygulama yerindeki bozukluklar**

*Haemophilus influenzae* tip b içeren aşuların uygulanmasından sonra, bir ya da her iki alt ekstremiteyi etkileyen ödematöz reaksiyon ortaya çıkabilmektedir. Ortaya çıkması durumunda, bu reaksiyon çoğunlukla birincil enjeksiyonları takiben ve aşılardan sonraki ilk birkaç saat içinde ortaya çıkmaktadır. Bağlantılı semptomlar siyanoz, kızarıklık, geçici purpura ve şiddetli ağlamayı içerebilmektedir. Tüm olaylar 24 saat içinde sekel bırakmadan spontan olarak düzelir.

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmako-terapötik grup: Aşular, Kombine bakteriyel ve viral aşular,  
ATC kodu: J07CA09

24 aylıktan büyük çocuklarda HEXAXIM'in immünojenitesi klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

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



**Tablo 1: 2 veya 3 doz HEXAXIM ile birincil aşılardan bir ay sonraki Seroproteksiyon/Serokonversiyon oranları\***

Antikor Eşik Değerleri	İki doz		Üç doz	
	3-5 Ay	6-10-14 Hafta	2-3-4 Ay	2-4-6 Ay
	N=249**	N = 123 - 220†	N =322††	N = 934 - 1270‡
	%	%	%	%
Anti-difteri (≥0,01 IU/mL)	99,6	97,6	99,7	97,1
Anti-tetanoz (≥ 0,01 IU/mL)	100	100	100	100,0
Anti-PT (Serokonversiyon‡‡) (Aşı yanıtı§)	93,4 98,4	93,6 100	88,3 99,4	96 99,7
Anti-FHA (Serokonversiyon‡‡) (Aşı yanıtı§)	92,5 99,6	93,1 100	90,6 99,7	97,0 99,9
Anti-HBs (≥ 10 mIU/mL)	Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanan /	99	/	99,7
	Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmayan	97,2	96,8	98,8
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1 /seyreltme))	90,8	100	99,4	99,9
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1/seyreltme))	95	98,5	100	100
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/seyreltme))	96,7	100	99,7	99,9
Anti-PRP (≥0,15 mcg/mL)	71,5	95,4	96,2	98

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

N = analiz edilen birey sayısı (herbir protokol grup)

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

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

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

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

§ Aşı yanıtı: Aşılardan önceki antikor konsantrasyonunun <8 EU/mL olması durumunda, aşılanma sonrası antikor konsantrasyonu ≥8 EU/mL olmalıdır. Bunun dışındaki durumlarda,



aşılardan sonraki antikor konsantrasyonu, bağışıklama öncesi düzeye eşit ya da daha yüksek olmalıdır.

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

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

Antikor Eşik Değerleri	İki doz birincil aşılardan sonra 11-12 aylıkken rapel aşılama	Üç doz içeren birincil aşılamaı takiben yaşamın ikinci yılında rapel aşı dozunun uygulanması			
	3-5 Ay	6-10-14 Hafta	2-3-4 Ay	2-4-6 Ay	
	N=249**	N = 204†	N = 178††	N = 177-396‡	
	%	%	%	%	
Anti-difteri (≥0,1 IU/mL)	100	100	100	97,2	
Anti-tetanoz (≥0,1 IU/mL)	100	100	100	100	
Anti-PT (Serokonversiyon‡‡) (Aşı yanıtı §)	94,3 98	94,4 100	86,0 98,8	96,2 100	
Anti-FHA (Serokonversiyon‡‡) (Aşı yanıtı §)	97,6 100	99,4 100	94,3 100	98,4 100	
Anti-HBs (≥ 10 mIU/mL)	Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanan Doğum sırasında hepatit B aşısı uygulanmayan	/ 96,4	100 98,5	/ 98,9	99,7 99,4
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1/seyreltim))	100	100	98,9	100	
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1 /seyreltme))	100	100	100	100	
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/seyreltme))	99,6	100	100	100	
Anti-PRP (≥ 1,0 mcg/mL)	93,5	98,5	98,9	98,3	

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



edilebilir

N = analiz edilen birey sayısı (herbir protokol grup)

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

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

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

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

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

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

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

2, 4 ve 6 aylık yaşta HEXAXIM uygulanan bebeklerin oluşturduğu bir alt-grupta (N = 148), 2 dozdan sonra Hib (PRP) ve boğmaca antijenlerine (PT ve FHA) verilen immün yanıtlar değerlendirilmiştir. 2 ve 4 aylık yaşta uygulanan 2 dozdan bir ay sonra, PRP, PT ve FHA antijenlerine verilen immün yanıtların, 3 ve 5 aylık yaşta uygulanan 2 primer dozdan bir ay sonra gözlenen yanıtlara benzer olduğu belirlenmiştir:

- bebeklerin %73'ünde anti-PRP titrelerinin ≥ 0,15 mcg/mL olduğu,
- %97,9'unda anti-PT aşı yanıtı elde edildiği,
- anti-FHA aşı yanıtının bebeklerin %98,6'sında ortaya çıktığı

gözlenmiştir.

### İmmün yanıtın kalıcılığı

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

**Tablo 3: HEXAXIM ile aşılama sonrası 4,5 yaşında seroproteksiyon oranları<sup>a</sup>**

Antikor Eşikleri	Birincil 6-10-14 haftalık ve destek (rapel) 15-18 aylık		Birincil 2-4-6 aylık ve destek (rapel) 12-24 aylık
	Doğum sırasında	Doğum sırasında	Doğum sırasında



	hepatit B olmadan	hepatit B ile	hepatit B ile
	N=173 <sup>b</sup>	N=103 <sup>b</sup>	N=220 <sup>c</sup>
	%	%	%
Anti-difteri (≥ 0,01 IU/mL)	98,2	97	100
(≥ 0,1 IU/mL)	75,3	64,4	57,2
Anti-tetanoz (≥ 0,01 IU/mL)	100	100	100
(≥ 0,1 IU/mL)	89,5	82,8	80,8
Anti-PT <sup>e</sup> (≥ 8 EU/mL)	42,5	23,7	22,2
Anti-FHA <sup>e</sup> (≥ 8 EU/mL)	93,8	89	85,6
Anti-HBs (≥ 10 mIU/mL)	73,3	96,1	92,3
Anti-Polio tip 1 (≥ 8 (1/dilüsyon))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	99,5
Anti-Polio tip 2 (≥ 8 (1/dilüsyon))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-Polio tip 3 (≥ 8 (1/dilüsyon))	NA <sup>d</sup>	NA <sup>d</sup>	100
Anti-PRP (≥ 0,15 mcg/mL)	98,8	100	100

N = Analiz edilen kişi sayısı (protokol setine göre)

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

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

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

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

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

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

HEXAXIM'in hepatit B bileşenine karşı bağışıklık yanıtlarının kalıcılığı, iki farklı programda birincil aşılanan bebeklerde değerlendirilmiştir.

Doğumda hepatit B'si olmayan 3 ve 5 aylık bebeklere uygulanan 2 dozluk birincil seri, ardından 11-12 aylıkken uygulanan çocuk rapel dozu için, çocukların %53,8'inde 6 yaşına kadar seroproteksiyon (anti-HBsAg ≥ 10 mIU/mL) sağlanmıştır ve % 96,7'si tekli Hepatit B aşısı ile ek bir dozdan sonra anamnestic yanıt vermiştir.



Doğumda uygulanan bir doz Hepatit B aşısı ve ardından çocuk rapel dozu olmadan 2, 4 ve 6 aylıkken uygulanan 3 dozluk bebek serisinden oluşan birincil seri için, çocukların %49,3'ünde 9 yaşına kadar seroproteksiyon (anti-HBsAg  $\geq$  10 mIU/mL) sağlanmıştır ve % 92,8'i -tekli Hepatit B aşısı ile ek bir dozdan sonra anamnestic yanıt vermiştir.

Bu veriler, HEXAXIM ile birincil aşılanan bebeklerde indüklenen kalıcı immün hafızasını desteklemektedir.

#### Prematüre bebeklerde HEXAXIM'e karşı immün yanıtlar

Hamilelik sırasında Tdap aşısı olan kadınların doğurduğu 90 bebek ve hamilelik sırasında aşılanmamış kadınların doğurduğu 15 bebek olmak üzere (28 ila 36 haftalık gestasyon süresinden sonra doğan) prematüre bebeklerde (105) HEXAXIM antijenlerine immün yanıtları, 2, 3 ve 4 aylıkken uygulanan 3 dozluk birincil aşılama serisini ve 13 aylıkken uygulanan rapel dozu takiben değerlendirilmiştir.

Birincil aşılamadan bir ay sonra tüm gönüllülerde difteri ( $\geq$  0,01 IU/mL), tetanoz ( $\geq$  0,01 IU/mL) ve poliovirüs tip 1, 2 ve 3'e ( $\geq$  8 (1/seyreltme)) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır; gönüllülerin %89,8'inde hepatit B'ye ( $\geq$  10 IU/mL) ve %79,4'ünde Hib invazif hastalıklara ( $\geq$  0,15 mcg/mL) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır.

Rapel dozdan bir ay sonra tüm gönüllülerde difteri ( $\geq$  0,1 IU/mL), tetanos ( $\geq$  0,1 IU/mL) ve poliovirüs tip 1, 2 ve 3'e ( $\geq$  8 (1/seyreltme)) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır; gönüllülerin %94,6'sında hepatit B'ye ( $\geq$  10 IU/mL) ve %90,6'sında Hib invazif hastalıklara ( $\geq$  1 mcg/mL) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır.

Boğmacaya istinaden birincil aşılamadan bir ay sonra gönüllülerin %98,7'si ve %100'ü sırasıyla PT ve FHA antijenlerine karşı  $\geq$  8 EU/mL antikor geliştirmiştir. Rapel dozdan bir ay sonra gönüllülerin %98,8'i hem PT hem FHA antijenlerine karşı  $\geq$  8 EU/mL antikor geliştirmiştir. Boğmaca antikor konsantrasyonları, birincil aşılamadan sonra 13 kat, rapel dozdan sonra 6 ila 14 kat artmıştır.

#### Hamilelik sırasında Tdap ile aşılanan kadınların doğurduğu bebeklerde HEXAXIM'e karşı immün yanıtlar

Hamilelik sırasında (24 ila 36 haftalık gestasyon arasında) Tdap aşısı olan kadınların doğurduğu term (109) ve prematüre (90) bebeklerde HEXAXIM antijenlerine karşı immün yanıtları, 2, 3, ve 4 aylıkken uygulanan 3 dozluk birincil aşılama serisini, ve 13 (prematüre bebekler) ve 15 (term bebekler) aylıkken uygulanan bir rapel dozu takiben değerlendirilmiştir.

Birincil aşılamadan bir ay sonra tüm gönüllülerde difteri ( $\geq$  0,01 IU/mL), tetanoz ( $\geq$  0,01 IU/mL) ve poliovirüs tip 1 ve 3'e ( $\geq$  8 (1/seyreltme)) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır;



gönüllülerin %97,3'ünde poliovirüs 2'ye ( $\geq 8$  (1/seyreltme)) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır; gönüllülerin 94,6'sında hepatit B'ye ( $\geq 10$  IU/mL) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır ve %88,0'ine Hib invazif hastalıklara ( $\geq 0,15$  mcg/mL) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır.

Rapel dozdan bir ay sonra, tüm gönüllülere difteri ( $\geq 0,1$  IU/mL), tetanoz ( $\geq 0,1$  IU/mL) ve poliovirüs tip 1, 2 ve 3'e ( $\geq 8$  (1/seyreltme)) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır; gönüllülerin %93,9'una hepatit B'ye ( $\geq 10$  IU/mL) ve %94,0'üne Hib invazif hastalıklarına ( $\geq 1$  mcg/mL) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır.

Boğmacaya istinaden birincil aşılama bir ay sonra gönüllülerin %99,4'ü ve %100'ü sırasıyla PT ve FHA antijenlerine karşı  $\geq 8$  EU/mL antikor geliştirmiştir. Rapel dozdan bir ay sonra gönüllülerin %99,4'ü hem PT hem FHA antijenlerine karşı  $\geq 8$  EU/mL antikor geliştirmiştir. Boğmaca antikor konsantrasyonları, birincil aşılama sonra 5 ila 9 kat, rapel dozdan sonra 8 ila 19 kat artmıştır.

#### HIV'e maruz kalan bebeklerde HEXAXIM'e karşı immün yanıtlar

HIV'e maruz kalan (9 enfekte ve 42 enfekte olmayan) 51 bebekte HEXAXIM antijenlerine karşı immün yanıtları, 6, 10 ve 14 haftalıkken uygulanan 3 dozluk birincil aşılama serisini ve 15 ila 18 aylıkken uygulanan bir rapel dozu takiben değerlendirilmiştir.

Birincil aşılama bir ay sonra, tüm bebeklerde difteri ( $\geq 0,01$  IU/mL), tetanos ( $\geq 0,01$  IU/mL) poliovirüs tip 1, 2 ve 3 ( $\geq 8$  (1/seyreltme)), hepatit B'ye ( $\geq 10$  IU/mL) karşı ve %97,6'sından fazlasında Hib invazif hastalıklara ( $\geq 0,15$  mcg/mL) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır.

Rapel dozdan bir ay sonra, tüm gönüllülerde difteri ( $\geq 0,1$  IU/mL), tetanos ( $\geq 0,1$  IU/mL), poliovirüs tip 1, 2 ve 3 ( $\geq 8$  (1/seyreltme)), hepatit B'ye ( $\geq 10$  IU/mL) ve %96,6'sından fazlasında Hib invazif hastalıklara ( $\geq 1$  mcg/mL) karşı seroproteksiyon sağlanmıştır.

Boğmacaya istinaden birincil aşılama bir ay sonra gönüllülerin %100'ü hem PT hem FHA antijenlerine karşı  $\geq 8$  EU/mL antikor geliştirmiştir. Rapel dozdan bir ay sonra gönüllülerin %100'ü hem PT hem FHA antijenlerine karşı  $\geq 8$  EU/mL antikor geliştirmiştir. Aşılama öncesi seviyeye (1. doz öncesi) kıyasla minimum 4 kat artış olarak tanımlanan serokonversiyon oranları HIV'e maruz kalmış ve enfekte grupta anti-PT ve anti-FHA için %100 ve HIV'e maruz kalmış ve enfekte olmayan grupta anti-PT için %96,6 ve anti-FHA için %89,7 olarak hesaplanmıştır.

#### Boğmacaya karşı korumada etkinlik ve etkililik

Yüksek derecede endemik olan bir ülkede (Senegal), DTaP aşısı kullanılarak 3 doz içeren birincil serilerin uygulandığı bebeklerde yapılan randomize, çift-kör bir araştırmada, HEXAXIM aşının bileşiminde bulunan aselüler boğmaca (aP) antijenlerinin DSÖ tarafından tanımlanmış en şiddetli tipik boğmacaya ( $\geq 21$  günlük paroksizmal öksürük) karşı aşı etkililiği





belgelenmiştir. Bu araştırmada, yeni yürümeye başlayan çocuklarda bir rapel dozun gerekli olduğu görülmüştür. İsveç'te 3, 5, 12 ay programı kullanılarak beş-valanlı DTaP-IPV/Hib aşısı ile yapılan boğmaca hastalığına ilişkin 10 yıllık bir ulusal boğmaca gözetiminde, HEXAXIM aşının bileşiminde bulunan aselüler boğmaca (aP) antijenlerinin uzun dönemde boğmaca insidansını azaltma ve çocukluk çağındaki boğmaca hastalığını kontrol altına alma kapasitesi gösterilmiştir. Uzun süreli takipten elde edilen sonuçlar, kullanılan aşıdan bağımsız olarak, ikinci dozu takiben boğmaca insidansının çarpıcı bir biçimde azaldığını göstermiştir.

### Hib invazif hastalığına karşı korunmada etkililik

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

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

# **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

## **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Disodyum hidrojen fosfat

Potasyum dihidrojen fosfat

Trometamol

Sakkaroz

L-fenilalanini de içeren esansiyel amino asitler

Sodyum hidroksit, asetik asit veya hidroklorik asit (pH'yı ayarlamak için, eser miktarda)

Enjeksiyonluk su

Adsorban için: bkz. Bölüm 2.

## **6.2 Geçimsizlikler**



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

### 6.3 Raf ömrü

48 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

### **Dondurmayınız.**

Işıktan korumak için enjektörü karton kutusunun içinde saklayınız.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

Ambalaj büyüklüğü: 1 ya da 10 enjektör.

Tüm ambalaj büyüklükleri pazara sunulmayabilir.

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

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

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

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

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

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.ř.  
şişli-İstanbul



**8. RUHSAT NUMARASI:**

2017/536

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 27.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

