

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni 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

TETADİF 0.5 ml IM enjeksiyonluk süspansiyon

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin maddeler:

Her 0,5 ml'lik tek doz içerisinde:

Pürifiye tetanoz toksoidi:  $\geq 40$  IU

Pürifiye difteri toksoidi:  $\geq 4$  IU

#### Yardımcı maddeler:

Tiyomersal  $< 0,05$  mg

Sodyum klorür  $< 5$  mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Steril

Enjeksiyon için süspansiyon

TETADİF beyazımsı renkte bulanık bir süspansiyondur.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

TETADİF aşağıdaki durumlarda endikedir:

- 7 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde tetanoz ve difteriye karşı reimmünizasyon
- 7 yaş ve üzerinde birincil immünizasyon
- Tetanoz riski olan yaralanma veya yanıklar sonrasında aşılama ve gerekli ise difteriye karşı bağışıklama

#### **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli Pozoloji/uygulama sıklığı vesüresi:**

Aşılama programı genel olarak ulusal tavsiyelere uygun şekilde gerçekleştirilmelidir.

7 yaş ve üzerindeki kişilerde birincil immünizasyon durumunda en az 30 gün ara ile 0,5 ml'lik iki doz uygulanır ve bu dozları takip eden 6-12 ay sonra üçüncü doz uygulanır. Doz atlanmış ise mümkün olan en kısa sürede atlanan doz uygulanmalıdır.

Rapel bağışıklama ulusal bağışıklama takvimine uygun şekilde yapılmalıdır.

Tetanoz riski olan yaralanma veya yanıklar sonrasında aşılama ve gerekli ise difteriye karşı rapel bağışıklamada, 0,5 ml tek doz TETADİF uygulanmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

TETADİF intramüsküler (kas içi) olarak enjekte edilmelidir. Tercih edilen uygulama bölgesi deltoid kasıdır.

Kan damarına veya deriye enjeksiyon yapılmamasına dikkat edilmelidir. Her bir enjeksiyon için steril iğne ve enjektör kullanılmalıdır. Aşı kullanılmadan önce homojen bir süspansiyon elde edinceye kadar iyice çalkalanmalıdır.

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

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

TETADİF'in böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

TETADİF 7 yaş ve üzerindeki çocuklar ile erişkinlere uygulanır, 7 yaş altındaki çocuklarda ve yenidoğanlarda kullanılmamalıdır.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

TETADİF'in yaşlılarda güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir. 65 yaş ve üzerindeki bireylere, yetişkinlerde olduğu gibi ulusal bağışıklama takvimine uygun TETADİF rapel dozu uygulanmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Aşı içerisinde bulunan aktif maddelere ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan kişiler ile önceki difteri-tetanoz aşu uygulamalarında ciddi allerjik reaksiyon göstermiş olan kişilerde kontrendikedir.

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

Aşı uygulamalarında güncel, ulusal Yönetmelik ve Rehber/Kılavuzlara uyulmalıdır. Semptomatik veya asemptomatik HIV enfeksiyonu olan bireylerin standart takvimine göre TETADİF ile immünize edilmesi gerekir.

### **UYARILAR**

Uygulama sıklığı:

TETADİF'in önerilen doz ve uygulama sıklığından daha sık uygulanması advers reaksiyonların insidans ve şiddetinde artışa neden olabilir.

Arthus reaksiyonu:

TETADİF dahil tetanoz toksoidi içeren aşuların ilk veya önceki uygulamalarında Arthus-tip aşırı duyarlılık reaksiyonu deneyimleyen kişiler genellikle yüksek serum tetanoz antitoksin düzeylerine sahiptir. Bu bireylere yara tedavisinin profilaksisi için dahi olsa 10 yılda bir defadan daha sık olarak TETADİF uygulanmamalıdır.

Guillain-Barre Sendromu:

Mevcut veriler tetanoz toksoidi ve Guillain-Barre Sendromu arasında nedensel bir ilişkiye işaret etmektedir. TETADİF dahil tetanoz toksoidi içeren aşuların uygulanmasından sonraki 6 hafta içerisinde Guillain-Barre Sendromu meydana gelirse; hastaya uygulanması planlanan sonraki TETADİF veya tetanoz toksoidi içeren aşu dozlarının uygulanıp/uygulanmayacağı kararı, hasta için yararı ve potansiyel riskleri dikkatle değerlendirildikten sonra verilmelidir.

TETADİF ile aşılama tüm bireyleri korumayabilir.

### **ÖNLEMLER**

Genel:

Tüm enjektabl aşularda olduğu gibi aşu uygulamasından sonra ortaya çıkabilecek akut anafilaktik reaksiyonlar nedeniyle Adrenalin enjeksiyonu (1:1000) ve diğer uygun ajanlar ve ekipmanlar hazır bulundurulmalıdır.

TETADİF uygulamasından önce aşı uygulanacak bireyin mevcut sağlık durumu ve anamnezi gözden geçirilmelidir. Bunlar aşılanmanın yarar ve risklerinin değerlendirilebilmesine olanak verecek şekilde hastanın aşılanma öyküsü, aşılanmaya karşı herhangi bir kontrendikasyonun varlığı ve daha önceki aşılanmalardan sonra deneyimlenen advers olayların gözden geçirilmesini içermelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4 “UYARILAR”).

Bir hastalık veya tedavi nedeniyle bağışıklığı baskılanmış bireylerde TETADİF uygulaması ile beklenen immün yanıt elde edilemeyebilir.

#### Hastalara verilmesi gereken bilgiler

TETADİF uygulamasından önce hastalar, uygulamanın yapılacağı bireyin ailesi veya yakınları sağlık mesleği mensupları tarafından TETADİF ile aşılanmanın yarar ve riskleri konusunda ve ilk aşılanma serisinin tamamlanması veya önerilen takip dozlarının alınmasının önemi konusunda bilgilendirilmelidir.

Sağlık mesleği mensupları hastayı, ailesini veya yakınlarını TETADİF veya benzer içeriğe sahip diğer aşuların uygulanması ile meydana gelebilecek advers reaksiyonlar açısından bilgilendirmeli ve bu istenmeyen etkileri ilgili yerlere rapor etmelerini öğretmelidir.

Bu tıbbi ürün koruyucu olarak tiyomersal ihtiva etmektedir. Alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Bu tıbbi ürün her 0,5 ml dozunda 1 mmol (23 mg)’den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir advers etki beklenmemektedir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, sitotoksik ilaçlar, radyoterapi veya kortikosteroidler (fizyolojik dozların üzerinde kullanılan dozlarda) gibi bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler alan hastalarda aşuya karşı immün yanıt azalabilir.

TETADİF’in diğer aşular ile eş zamanlı uygulanmasına ilişkin herhangi bir güvenlilik ve immünojenisite verisi mevcut değildir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

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

TETADİF'in çocuk doğurma potansiyeli ve doğum kontrol yöntemleri üzerindeki etkilerine ilişkin veri bulunmamaktadır.

### **Gebelik dönemi**

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

TETADİF gebelik döneminde sadece kesin olarak gerekliyse kullanılmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

TETADİF'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç insan sütüne geçtiğinden, TETADİF emziren annelere uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

TETADİF'in üreme yeteneği/fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

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

TETADİF'in araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak TETADİF baş ağrısı, sersemlik ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Bu advers reaksiyonlardan etkilenen bireylerin araç ve makine kullanırken dikkatli olması gerekmektedir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir:

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).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Bilinmiyor: Selülit

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Sersemlik, konvülsiyon

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Bulantı

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Döküntü

## **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Miyalji, kas-iskelet sertliği veya ağrısı, artralji

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık veya şişme, halsizlik.

Seyrek: Ateş, enjeksiyon bölgesinde kanama

Bilinmiyor: Eritem, hassaslık, sertleşme, kaşıntı ve sıcaklık dahil enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, periferik ödem.

## **Herhangi bir aşı uygulamasında meydana gelebilecek sorunlar**

- Bazı bireyler aşılama dahil herhangi bir tıbbi prosedür sonrasında bayılabilirler. 15 dakika süresince oturmak veya yatarak uzanmak bayılmayı ve düşmeye bağlı meydana gelebilecek yaralanmaları önlemeye yardımcı olabilir. Hastalar herhangi bir baş dönmesi, görsel değişiklik veya kulak çınlaması yaşayıp yaşamadığı konusunda sorgulanmalıdır.
- Bazı bireyler enjeksiyonun uygulandığı omuzlarında şiddetli ağrı hissedebilir ve kollarını hareket ettirmekte zorlanabilirler. Bu durum çok seyrek olarak görülebilir.
- Herhangi bir ilaç ciddi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bu reaksiyonlar aşılarda çok seyrek olarak (1 milyon dozda 1 vakadan daha az sıklıkta) meydana gelir ve aşının uygulanmasından birkaç dakika sonra meydana gelebileceği gibi birkaç saat sonra da görülebilir.

## **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

Doz aşımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Yakın zamanda difteri ve tetanoz toksoidi içeren aşılardan immünizasyon/reimmünizasyon yapılan bireylere uygulamaktan kaçınmak için anamnez ile önceki immünizasyonlarının öğrenilmesi önerilmektedir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tetanoz toksoidi, difteri toksoidi ile kombine

ATC kodu: J07AM51

TETADİF pürifiye difteri ve tetanoz toksoid preparatı olup, difteri ve tetanoz toksinlerinin işlenmesiyle hazırlanan, *Corynebacterium diphtheriae* ve *Clostridium tetani*'nin immünojenik potansini kaybetmeksizin formaldehit ile nontoksik hale getirilip biyofermentör içinde yetiştirilmesiyle üretilir. Tiyomersal koruyucu olarak kullanılır.

Difteri toksoidi pürifiye difteri toksoidi preparatı olup difteri toksininin formaldehit ile işlenerek detoksifiye edilmesiyle hazırlanır.

Kombine bakteriyel aşılardan bir komponenti olan difteri toksoidi ile insanların spesifik immünoprofilaksisi difteriyi önlemede ana role sahip spesifik antikorların üretimiyle sonuçlanır. İmmünizasyon prosedürü ve aşının değerlendirilmesi için difteri toksinine karşı antikor düzeyleri popülasyonun immün durumunu göstermek için faydalıdır. ELISA serumda immünglobulin G tipi difteri toksin antikorlarını ölçmede kullanılmaktadır.

Bulgaristan'da yapılan farklı yaş gruplarından 806 kişinin alındığı epidemiyolojik çalışmada, ELISA ile serumda difteri antikorları ölçülmüş olup (Tablo 1), buna göre çocukluk çağındaki popülasyonun test edilen serum sonuçlarına göre; %94,45'i difteriye karşı tam koruyucu titreye sahip olup %5,5'i negatiftir. Bu grupta koruyucu olmayan ve temel immüniteli alt gruplar saptanmamıştır. Antikora sahip bütün serumlar tam koruyucudur ve difteriye karşı antikor düzeyleri %5,55'inde 0,1-0,99 IU arasında, %72,22'sinde 1,0 ile 4,99 IU arasında ve %16,66'sında ise 5,0 IU'dan daha fazladır.

8-10 yaş arası çocukların serumlarındaki ELISA sonuçlarına göre bütün bireyler tam koruyuculuğa sahiptir ve difteriye karşı antikor düzeyleri %25'inde 0,1-0,99 IU/ml, %62,5'inde 1,0-4,99 IU arasında, %12,5'inde ise 5,0 IU'dan yüksektir. Bu grupta negatif ve koruyuculuğu olmayan birey saptanmamıştır.

16-25 yaş arasındaki hastalar difteriye karşı iyi bir korumaya sahiptir. ELISA sonrası elde edilen titreler göre insan serumlarının %81,51'i 0,01 IU'dan daha fazla antijen titresine sahiptir. %15,71'inde titre 0,009 IU'dan daha azdır. Bu gruptaki insanların %81,39'u tam koruyuculuğa sahip olup difteriye karşı antikor düzeyleri %12,21'inde 0,1-0,99 IU arasında, %58,08'inde 1,0 – 4,99 IU arasında ve %8,2'sinde 5,0 IU'dan daha fazladır. Serumların sadece %2,9'u temel immüniteye sahiptir.

25-65 yaş arası popülasyonun immün durum analizi yaş artışıyla bağlantılı olarak difteriye karşı koruyuculuğun azaldığını göstermektedir. Serum antikor titresini yaş aralığı 26-35 olan kişilerde %82,29, yaş aralığı 36-45 olan kişilerde %78, yaş aralığı 46-55 olan kişilerde %63,5 ve yaş aralığı 56-65 olan kişilerde %69,24 oranında 0,01 IU'dan yüksek bulunmuştur. Bu gruptaki bireylerde koruyuculuğu olmayan serum saptanmamıştır. Tam koruyuculuğa sahip bireyler farklı yaş gruplarından olup, koruyuculuk oranı tüm yaş grupları için %61-79 arasındadır.

65 yaş üstü bireylerde difteriye karşı antikor titresini oldukça düşüktü. Buna göre serumların sadece %11,77'si difteriye karşı koruyuculuğa sahiptir ve %88,23'ü negatif ve koruyuculuğu yoktur. %5,8'inde difteriye karşı antikor düzeyi 0,1-0,99 IU arasında ve %5,88'inde 1,0-4,99 IU arasında olmuştur. 5,0 IU'dan daha fazla antikor titresine sahip olan serum bulunamamıştır.

Direkt ELISA test sonuçları yüksek oranda tekrarlanabilir. Hastalığa karşı klinik immüniteyi sağlayan difteri antitoksin düzeyinin 0,01 IU olduğu bilinmektedir. Bu difteri antitoksin düzeyi negatiflik testi ile uyum sağlamaktadır. 1984'te İsveç'teki difteri epidemisinde 0,01 IU antikor titresine sahip olan hastalar kaybedilmişti. Bundan dolayı 0,01 ile 0,09 IU arası antikor konsantrasyonu temel immüntenin sağlanması için dikkat edilmesi gereken bir değerdir. Bununla birlikte yüksek titreler tam koruyuculuk için ihtiyaç duyulabilir. *In vitro* teknik kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda 0,1 IU düzeyi koruyucu olarak dikkate alınmıştır.

Bu sonuçlar göstermiştir ki difteriye karşı bağışıklamada kombine aşılarda yer alan difteri toksoidi iyi bir koruma sağlamaktadır.



**Tablo 1:** Bulgaristan'daki farklı yaş popülasyonlarının difteriye karşı immün durumunun belirlenmesi

| Yaş grupları                     | Tam Koruyuculuğa sahip kişi (%) | Temel İmmuniteye sahip kişi (%) | Koruyuculuğa sahip olmayan kişi (%) |
|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
|                                  | > 0,1 IU                        | 0,01-0,09 IU                    | < 0,01 IU                           |
| 0-7 yaş arasındaki çocuklar      | 94,45                           | -                               | 5,55                                |
| 8-15 yaş arasındaki kişiler      | 100                             | -                               | -                                   |
| 16-25 yaş arasındaki kişiler     | 81,39                           | 2,9                             | 15,71                               |
| 26-35 yaş arasındaki yetişkinler | 78,69                           | 3,6                             | 17,71                               |
| 36-45 yaş arasındaki yetişkinler | 77,0                            | 1,0                             | 22,0                                |
| 46-55 yaş arasındaki yetişkinler | 61,92                           | 1,58                            | 36,5                                |
| 56-65 yaş arasındaki yetişkinler | 61,64                           | 7,6                             | 30,76                               |
| 65 yaş üstündeki yetişkinler     | 11,77                           | -                               | 88,23                               |

Tetanoz toksoidi düşük reaktöjenik etkiye sahiptir. Geçici kızarıklık ve şişlik gibi birçok advers reaksiyon enjeksiyon bölgesinde nadiren gözlenebilir. Ancak bunlar 2-3 gün içerisinde kaybolur. Lokal hipersensivite tetanoz toksoidinin içeriğine karşı bir miktar sensitif olan bireylerde gözlenmektedir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Preklinik veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Alüminyum hidroksit

Tiyomersal

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. TETADİF'in diğer enjektabl ürünlerle eş zamanlı uygulanmasında farklı enjektör ve farklı enjeksiyon bölgeleri kullanılması önerilir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

2°C – 8 °C arasında (buzdolabında) ışıktan korunarak saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır.

Donmuş ürünler çözülüp kullanılmamalı, atılmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Bir karton kutuda saydam, kırılabilir (tip 1 cam) ampul içerisinde 0.5 ml (1 doz) süspansiyon. 1'li, 10'lu ve 50'li paket.

### **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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Türk İlaç ve Serum Sanayi A.Ş.

Büğdüz Mah. Enverpaşa Cad. No:8

06750 Akyurt/Ankara

Telefon: 0312 837 67 67

Faks: 0312 837 66 77

E-posta: info@turkilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

04.07.2020

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

İlk ruhsat tarihi: 2020/145

Ruhsat yenileme tarihi: ---

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

---