

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MENACTRA 0,5 mL IM enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

Meningokokal (A, C, Y ve W-135 grupları) Polisakkarit Difteri Toksoidine Konjuge Aşı

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

MENACTRA'nın her bir dozu (0,5 mL) aşağıdaki bileşenleri içerir:

Meningokokal (Serogrup A) Polisakkarit (Monovalan Konjugat)	4 mcg
Meningokokal (Serogrup C) Polisakkarit (Monovalan Konjugat)	4 mcg
Meningokokal (Serogrup Y) Polisakkarit (Monovalan Konjugat)	4 mcg
Meningokokal (Serogrup W-135) Polisakkarit (Monovalan Konjugat)	4 mcg
Difteri Toksoid Proteini	48 mcg*

* Difteri Toksoidi miktarı yaklaşıktır ve konjuge polisakkaritin proteine oranına bağlıdır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür (%0,85'lik fizyolojik tuzlu su ve pH 6,8 seviyesindeki 0,5 M'lik fosfat tampon tuz çözeltisi içinde) 4,35 mg |

Susuz dibazik sodyum fosfat

(pH 6,8 seviyesindeki 0,5 M'lik fosfat tampon tuz çözeltisi içinde) 0,348 mg |

Monobazik monohidrat kristal sodyum fosfat (USP) (pH 6,8 seviyesindeki 0,5 M'lik fosfat tampon tuz çözeltisi içinde) 0,352 mg |

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakonda enjeksiyonluk çözelti.

Aşı, berrak ila hafifçe bulanık bir sıvı görünümündedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MENACTRA, *Neisseria meningitidis* A, C, Y ve W-135 serogruplarının neden olduğu invazif meningokokal hastalığa karşı korumak üzere 9 aylıktan 11 yaşına kadarki kişilerin aktif bağışıklaması için endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama Şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

MENACTRA, 0,5 mL'lik bir doz olarak intramusküler (kas içi) enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır.

MENACTRA 9 ila 23 aylık çocuklara en az üç ay arayla verilen iki dozluk bir seri olarak uygulanmaktadır.

2 yaşından 11 yaşına kadarki kişilere ise tek doz uygulanmaktadır.

MENACTRA'nın rapel dozunun gerekliliği henüz belirlenmemiştir.

Uygulama şekli:

Bu aşı, intramusküler (kas içi) enjeksiyon yoluyla enjekte edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer Yetmezliği:

MENACTRA'nın böbrek veya karaciğer yetmezliği için bir risk oluşturabileceğine işaret eden hiçbir veri mevcut değildir.

Eğer böbrek veya karaciğer yetmezliği olan birisine uygulanacaksa, MENACTRA'nın dozunda ayarlama yapmaya gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

MENACTRA'nın 9 aylıktan küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Uygulanabilir değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Meningokokal kapsüller polisakkarit, difteri toksoidi veya CRM₁₉₇ içeren bir aşının daha önceki bir dozu sonrasında veya MENACTRA'nın herhangi bir bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon (örn.anafilaksi)
- Ateşli veya akut hastalık durumunda aşılama ertelenmelidir. Ancak hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu gibi ateşli veya ateşsiz küçük bir rahatsızlık genellikle bağışıklamayı ertelemek için bir neden oluşturmaz

4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

Guillain-Barré Sendromu:

Geçmişte Guillain-Barré Sendromu (GBS) teşhisi konulmuş kişiler MENACTRA'nın uygulanmasını takiben artmış GBS riskine sahip olabilirler. MENACTRA'nın uygulanıp uygulanmayacağı hakkında karar verilirken potansiyel yarar ve risk değerlendirilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

MENACTRA uygulamasını takibeden zamansal ilişkili Guillain-Barré sendromu (GBS) bildirilmiştir. MENACTRA ile aşılınmayı takiben oluşabilecek GBS riski pazarlama sonrası geriye dönük kohort çalışmasıyla değerlendirilmiştir. [‘Pazarlama Sonrası Elde edilen Veriler’ bölümüne bakınız].

Bu ürünü hiçbir koşul altında intravenöz (damar içi), subkütan (derialtı) veya intradermal (deri içi) yoldan uygulamayınız.

Bu aşının subkütan yoldan enjekte edilmesinden kaçınmak üzere özel bir dikkat gösterilmelidir zira söz konusu bu uygulama yolunun kullanımıyla ilgili olarak aşının güvenliliğini ve etkililiğini belirleyen klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

İstenmeyen reaksiyonları önlemek üzere uygulama öncesinde gerekli tüm önlemler alınmalıdır. Bu önlemlere hastanın daha önceki bağışıklanma geçmişinin, bağışıklamaya karşı herhangi bir kontrendikasyon olup olmadığının, mevcut sağlık durumunun ve bu aşıya veya benzer aşılarla karşı muhtemel bir duyarlılık geçmişinin değerlendirilmesi de dahildir.

Anafilaktik veya ciddi alerjik reaksiyonların ortaya çıkması durumunda derhal kullanılmak üzere bir önlem olarak epinefrin enjeksiyonu (1:1000) ve diğer gerekli maddeler ve ekipmanlar el altında bulundurulmalıdır.

MENACTRA, diğer mikroorganizmaların yol açtığı menenjitin veya *Neisseria meningitidis* Serogrup B'nin neden olduğu invazif meningokokal hastalığın önlenmesinde endike değildir.

MENACTRA, meningokokal enfeksiyonların tedavisinde endike değildir.

Difteri toksoidine karşı bir antikor yanıtı ortaya çıksa bile, MENACTRA difteriye karşı bir bağışıklama aracı olarak düşünülmemelidir. Difteri toksoidi içeren rutin aşıların uygulanmasına ilişkin programda herhangi bir değişiklik yapılması tavsiye edilmemektedir.

MENACTRA, aşılanan herkesi aşındaki serogruplara karşı korumayabilir.

MENACTRA, trombositopenisi veya kanama hastalıkları olan kişilerde değerlendirilmemiştir. İntramusküler yoldan uygulanan diğer tüm aşılarla olduğu gibi intramusküler enjeksiyonun ardından kanama geçirme riski bulunan kişilerde bu aşının riskine karşı faydası değerlendirilmelidir.

Bağışıklık baskılayıcı (immünosüpresif) tedavi görenler de dahil olmak üzere bağışıklık yetersizliği olan kişilerde MENACTRA'ya karşı verilen bağışıklık yanıtları daha düşük olabilir.

MENACTRA'nın 0,5 mL'lik bir dozu 23 miligramdan daha az sodyum ve 39 miligramdan daha az potasyum içermektedir. Dolayısıyla bu aşının içerdiği sodyum ve potasyum miktarlarından kaynaklanan hiçbir olumsuz etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Şekilleri

İlaç Etkileşimleri

İrradyasyon, antimetabolitler, alkilleyici ajanlar, sitotoksik ilaçlar ve kortikosteroidler (fizyolojik dozlardan daha yüksek miktarlarda kullanılan) de dahil olmak üzere immünoşüpresif tedaviler aşılarla verilen bağışıklık yanıtlarını azaltabilir.

Diğer Aşılarla Eşzamanlı Uygulama

2 yaşından daha küçük çocuklarda ise MENACTRA aşağıdaki aşılarından biri veya daha fazlası ile birlikte eşzamanlı olarak uygulanmıştır:

- 7-valanlı Pnömonokokal Konjuge Aşısı (PCV7) (Difteri CRM₁₉₇ Proteini),
- Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (MMRV),
- Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık Virüs Aşısı (MMR),
- Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (V),
- Hepatit A Aşısı (HepA).

MENACTRA ile PCV7 aşısının eşzamanlı olarak uygulanmasının ardından PCV7 aşısındaki bazı serotiplere verilen pnömonokokal antikor yanıtları azalmıştır.

MENACTRA diğer aşılarla birlikte aynı enjektör içinde karıştırılmamalıdır. MENACTRA'nın diğer enjekte edilebilir aşılarla birlikte eşzamanlı olarak uygulanacağı durumlarda, aşılar ayrı enjektörler kullanılarak farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlardan elde edilen veriler yetersizdir. Bu gruptakilere yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvan üreme çalışmaları gebelik/ ve-veya /embriyonal-fetal gelişim/ ve-veya /doğum/ ve-veya /doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle MENACTRA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

MENACTRA'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. MENACTRA emziren anneye uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Emzirmeyi sürdürmek/durdurmak veya MENACTRA ile aşılamayı sona erdirmek konusundaki bir karar emzirmenin bebeğe faydası ile MENACTRA'nın anneye faydası dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

MENACTRA ile aşılamanın üreme yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Aşının araç sürme ve makine kullanma becerileri üzerine etkisine dair yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik denemelerden elde edilen deneyim

Klinik denemelerin çok değişken koşullar altında yürütülmesinden dolayı, bir aşının klinik denemelerinde gözlemlenen advers reaksiyon oranlarını bir başka aşının klinik denemelerinde gözlemlenen oranlarla doğrudan kıyaslamak mümkün değildir ve bunlar pratikte gözlemlenen oranları da yansıtmayabilir.

9 ila 12 aylık çocuklar

MENACTRA'nın güvenliliği, MENACTRA'yı 9 ve 12 aylıkken alan 3,721 katılımcının dört klinik çalışmaya dahil edilmesiyle değerlendirilmiştir. Söz konusu katılımcı çocuklar, tavsiye edilen diğer bir veya daha fazla aşı [Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (MMRV) veya Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık Virüs Aşısı (MMR) ile Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (V), 7-valanlı Pnömonokokal Konjuge Aşı (PCV7), Hepatit A Aşısı (HepA)] ile de 12 aylıkken aşılanmıştır. Ayrıca 12 aylık 997 çocuk da bir kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiş ve bu çocuklar 12 aylıkken iki veya daha fazla çocukluk çağı aşısını [Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (MMRV) veya Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık Virüs Aşısı (MMR) ile Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (V) (MMR+V), 7-valanlı Pnömonokokal Konjuge Aşı (PCV7), Hepatit A Aşısı (HepA)] almıştır. Katılımcıların yüzde üçü (%3) 12 aylıkken Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (MMRV) yerine Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık Virüs Aşısı (MMR) ile Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (V) (MMR+V) almıştır.

Birincil güvenlik çalışması, 9 ve 12 aylıkken MENACTRA'yı alan 1,256 çocuğun dahil edildiği kontrollü bir denemedir. Söz konusu katılımcı çocuklar, Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısını (MMRV) veya Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık Virüs Aşısı (MMR) ile Suçiçeği Canlı Virüs Aşısını (V) (MMR+V), 7-valanlı Pnömonokokal Konjuge Aşısı (PCV7) ve Hepatit A Aşısını (HepA) 12 aylıkken almıştır. Ayrıca 522 çocuktan oluşan bir kontrol grubu ise Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısını (MMRV), 7-valanlı Pnömonokokal Konjuge Aşısını (PCV7) ve Hepatit A Aşısını (HepA) almıştır. Toplam 1,778 katılımcı çocuktan %78'inin kaydı Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) merkezlere (MENACTRA Grubu: N= 1.056; Kontrol Grubu: N= 322) ve %22'sinin kaydı ise Şili'deki bir merkeze (MENACTRA Grubu: N= 200; Kontrol Grubu: N= 200) yapılmıştır.

2 yaşından 11 yaşına kadar olan kişiler

MENACTRA'nın güvenliliği, MENACTRA uygulanan 2 yaşından 11 yaşına kadar olan 2,415 katılımcı ve Menomune – A/C/Y/W-135, Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit aşısı uygulanan 2,225 katılımcı ile yürütülen iki klinik çalışma üzerinden değerlendirilmiştir. Birincil güvenlik çalışması, gerek MENACTRA (N= 1.713) gerekse

Menomune – A/C/Y/W-135 (N= 1.519) uygulanmış 2 yaşından 11 yaşına kadar olan katılımcıları kapsayan randomize, aktif kontrollü bir çalışmadır. 2 yaşından 11 yaşına kadar olan toplam 3.232 katılımcı çocuktan %68'inin (MENACTRA Grubu: N= 1.164; Menomune – A/C/Y/W-135 Grubu: N= 1.031) kaydı Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) merkezlere ve %32'sinin (MENACTRA Grubu: N= 549; Menomune – A/C/Y/W-135 Grubu: N= 488) kaydı ise Şili'deki bir merkeze yapılmıştır. Şili ve ABD'deki alt popülasyonların medyan yaşları sırasıyla 5 ve 6 olarak hesaplanmıştır. Tüm ergen ve yetişkin deneklerin kaydı ABD'deki merkezlere yapılmıştır. Söz konusu iki aşının uygulama yollarının (MENACTRA intramusküler (kas içi) yoldan verilirken, Menomune – A/C/Y/W-135 aşısı ise subkütan (derialtı) yoldan verilmektedir) farklı olmasından dolayı güvenilirlik verilerini toplayan çalışma personeli aşıları uygulayan personelden farklıdır.

Güvenlilik değerlendirmesi

Katılımcılar, her bir aşılama sonrasında 30 dakika boyunca ani reaksiyonlar için izlenmiştir. Öntanımlı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve sistemik reaksiyonlar, her bir aşılama sonrasında peş peşe yedi gün boyunca bir günlük kartına kaydedilmiştir. Katılımcılar, öntanımsız advers vakalar için aşılama izleyen 28 gün boyunca (bebekler ve küçük çocuklar 30 gün boyunca) ve bir acil servise yapılan ziyaretler, bir doktor muayenehanesine yapılan planlanmamış ziyaretler ve ciddi advers vakalar içinse aşılama izleyen altı ay boyunca takip edilmiştir. Öntanımsız advers vaka bilgileri, gerçekleştirilen telefon mülakatları veya kliniğe yapılan ara ziyaretler sırasında toplanmıştır. Aşılama izleyen altı aylık süre içinde meydana gelen advers vakalara ilişkin bilgiler, önceden hazırlanan bir telefon mülakat metni vasıtasıyla toplanmıştır.

9 aylıktan 11 yaşa kadar olan bireylerde yürütülen güvenilirlik çalışmaları sırasında bildirilen ciddi advers vakalar

9 aylıktan 11 yaşa kadarki gözlemlenen Ciddi Advers Vakalar (SAE), aşılama izleyen altı aylık bir süre içinde bildirilmiştir. 9 ila 12 aylıkken MENACTRA ile aşılama çocuklarda Ciddi Advers Vakalar (SAE), %2,0 ila %2,5 oranında meydana gelmiştir. 12 aylıkken bir veya daha fazla çocukluk çağı aşısı ile (MENACTRA ile eşzamanlı olarak uygulanmayan) aşılama katılımcılarda Ciddi Advers Vakalar (SAE) %1,6 ila %3,6 oranında meydana gelmiştir. 2 yaşından 11 yaşına kadarki çocuklarda MENACTRA'nın ardından gözlemlenen Ciddi Advers Vakalar (SAE) %0,6 oranında, Menomune – A/C/Y/W-135 aşısının ardından gözlemlenen Ciddi Advers Vakalar (SAE) ise %0,7 oranında gerçekleşmiştir.

Yürütülen birincil güvenilirlik çalışmaları sırasında bildirilen öntanımlı advers vakalar

9 aylık ve 12 aylık çocuklarda aşılama izleyen 7 gün içinde en sık bildirilen öntanımlı enjeksiyon bölgesi ve sistemik advers reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde hassasiyet ve huysuzluktur.

2 yaşından 11 yaşına kadarki Amerikalı çocuklarda en sık bildirilen öntanımlı enjeksiyon bölgesi ve sistemik advers reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve huysuzluktur. İshal, uyku saatleri dışında kendini uykulu hissetme ve iştahsızlık da keza yaygındır.

Advers reaksiyonlar aşağıdaki kural kullanılarak sıklık derecelerini belirten başlıklar altında 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 ($< 1/10.000$).

9 ila 23 aylık çocuklar

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde hassasiyet, eritem, şişme; huysuzluk, anormal ağlama, ateş

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyku saatleri dışında kendini uykulu hissetme

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah kaybı

2 yaşından 11 yaşına kadarki çocuklar

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal

Yaygın: Kusma

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, sertlik ve şişme; huysuzluk

Yaygın: Ateş

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyku saatleri dışında kendini uykulu hissetme

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştahsızlık

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Artralji

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Eşzamanlı aşı çalışmalarında bildirilen yan etkiler

Rutin pediatrik aşılarla birlikte MENACTRA verildiğinde bildirilen ön tanımlı enjeksiyon bölgesi ve sistemik reaksiyonlar

Yürütülen çalışmanın tasarımına ilişkin bir tanım ve katılımcı sayısı için ilgili bölüme bakınız [*Klinik Çalışmalar* başlığı altında yer alan *Eşzamanlı Aşı Uygulaması* bölümüne bakınız]. 9 aylıkken tek başına MENACTRA'yı ve 12 aylıkken (N= 961) MENACTRA'nın yanı sıra rutin olarak uygulanan başka aşığı [Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (MMRV), 7-valanlı Pnömonokokal Konjuge Aşısı (PCV7) ve Hepatit A Aşısı (HepA)] almak üzere

birincil güvenilirlik çalışmasına 1.378 Amerikalı çocuğun kaydı yapılmıştır. Diğer bir grup çocuk ise yalnızca rutin olarak uygulanan aşıları [Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (MMRV), 7-valanlı Pnömonokokal Konjuge Aşı (PCV7) ve Hepatit A Aşısı (HepA)] 12 aylıkken (Kontrol Grubu: N= 321) almıştır. Yukarıda tanımlandığı şekilde 12 aylıkken MENACTRA ile birlikte eşzamanlı aşıları alan katılımcılar, MENACTRA'nın enjeksiyon bölgesinde ve eşzamanlı aşıların enjeksiyon bölgesinde benzer sıklıklarda hassasiyet, kızarıklık ve şişkinlik bildirmişlerdir.

Hassasiyet, en sık bildirilen enjeksiyon bölgesi reaksiyonudur (sırasıyla MENACTRA için %48, MMRV aşısı için %39, PCV7 aşısı için %46 ve HepA aşısı içinse %43).

MENACTRA ile birlikte eşzamanlı aşıları alanlarda %62 ve kontrol grubunda %65 oranında bildirilen huysuzluk ise en sık görülen sistemik reaksiyondur [*Eşzamanlı Aşı Uygulaması* bölümüne bakınız].

Pazarlama sonrası elde edilen veriler

Klinik denemelerden elde edilen raporlara ilaveten MENACTRA'nın piyasaya sürülmesinden itibaren dünya genelinde gönüllü olarak bildirilen advers vaka raporları da aşağıda sıralanmaktadır. Söz konusu bu liste, şiddetlerine, bildirim sıklıklarına veya MENACTRA'yla inandırıcı bir nedensellik bağına dayanılarak dahil edilen ciddi vakaları ve/veya vakaları içermektedir. Ancak söz konusu bu vakaların büyüklüğü belli olmayan bir popülasyondan gönüllü olarak bildirilmiş olması nedeniyle, bu vakaların sıklığını güvenilir bir şekilde hesaplayabilmek veya bu vakalar ile aşılama arasında bir nedensellik ilişkisi kurabilmek mümkün değildir.

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yorgunluk, halsizlik

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon, hırıltılı solunum, nefes alma zorluğu, üst solunum yolunda şişme, ürtiker, eritem, pruritus, hipotansiyon gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Guillain-Barré sendromu, parestezi, vazovagal senkop, baş dönmesi, konvülziyon, yüz felci, akut dissemine ensefalomyelit ve transvers miyelit, baş ağrısı

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Miyalji

Pazarlama sonrası güvenilirlik çalışması

MENACTRA uygulamasının ardından Guillain-Barré sendromu (GBS) oluşma riski ABD'de yapılan, 1.431.906'sına (15%) MENACTRA uygulanmış 9.578.688 bireyin sağlık sigortası kayıtlarından elde edilen veriler kullanılarak geriye dönük bir kohort çalışmasında değerlendirilmiştir. Hasta dosyalarından teyit edilmiş 72 GBS vakasından hiçbiri, semptomların başlangıcından 42 gün öncesine kadar, MENACTRA ile aşılanmamıştır. Hasta dosyalarındaki eksik veya yetersiz veriler nedeniyle 129 muhtemel GBS vakası teyit edilememiş veya çalışma dışı bırakılamamıştır. Eksik verileri de göz önünde bulunduran bir analizde, aşılama sonrası altı hafta içerisinde, tahmin edilen atfedilebilir GBS riski her 1.000.000 aşılanan kişide 0 ile 5 ilave GBS vakasıdır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Geçerli değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Meningokokal aşılar

ATC kodu: J07AH

Etki mekanizması:

Bakterisid anti-kapsüler meningokokal antikorların varlığı, invazif meningokokal hastalığa karşı koruma ile ilişkilendirilmektedir. MENACTRA A, C, Y ve W-135 serogruplarının kapsüler polisakkaritlerine spesifik bakterisid antikorların üretimini harekete geçirmektedir.

Klinik çalışmalar

Klinik etkinlik:

Serum Bakterisid Tahlilinde (SBA), insan (SBA-H) veya yavru tavşan (SBA-BR) kaynaklı bir ekzojen komplemant içeren test serumları kullanılmaktadır.

9 ila 12 aylık çocuklara uygulanan iki doz aşının ardından ve 2 yaşından 11 yaşına kadar olan çocuklara uygulanan bir doz aşının ardından aşılama verilen yanıt, serogrupların her biri için 1:8 (1'e 8 oranında) veya üzerinde bir SBA-H antikor titresine sahip deneklerin oranı üzerinden değerlendirilmiştir. MENACTRA'nın 2 yaşından 11 yaşına kadarki kişilerdeki etkinliği, MENACTRA'nın Serum Bakterisid Tahlili (SBA) vasıtasıyla ölçülen immünojenitesinin ABD'de ruhsatlı olan Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit aşısınıninkisiyle eşdeğerliliğinin gösterilmesinden çıkarsama yapılarak belirlenmektedir.

İmmünojenisite

9 ila 12 Aylık Çocuklar

ABD'de yürütülen randomize, çok merkezli bir deneme kapsamında 9 ila 12 aylıkken MENACTRA'yı alan çocuklar üzerinde immünojenisite değerlendirilmiştir. MENACTRA'nın tek başına uygulanan ilk dozunun ardından yine tek başına verilen MENACTRA'nın ikinci bir dozu (N= 404) veya MENACTRA'nın ikinci dozuyla birlikte verilen MMRV aşısı (N= 302) veya MENACTRA'nın ikinci dozuyla birlikte verilen PCV7 aşısı (N= 422) izlemiştir. En son aşılama yaklaşık 30 gün sonra tüm katılımcılardan serumlar toplanmıştır. Aşı grupları arasında demografik özellikler açısından önemli farklılıklar bulunmamaktadır. MENACTRA'nın ilk dozunun uygulandığı çocukların medyan yaş aralığı 278 – 279 gün (denemeye katılan 9 ila 12 aylık çocukların medyan yaşı burada ay değil gün olarak ifade edilmektedir) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1: Tek başına uygulanan MENACTRA'nın ikinci bir dozunu veya MENACTRA'nın ikinci dozuyla birlikte eşzamanlı olarak uygulanan MMRV aşısını veya MENACTRA'nın ikinci dozuyla birlikte eşzamanlı olarak uygulanan PCV7 aşısını 12 aylıkken alan çocuklarda aşılamaı izleyen 30. Günde elde edilen bakterisid antikor yanıtları^a

		Aşılamaalar 9 Aylıkken Verilen Tek Doz MENACTRA'nın Ardından 12 Aylıkken Uygulanmıştır					
		MENACTRA		MENACTRA + MMRV Aşısı		MENACTRA + PCV7 Aşısı	
		N= (272 – 277) ^b		N= (177 – 180) ^b		N= (264 – 267) ^b	
Serogrup			(%95'lik Güven Aralığı) ^c		(%95'lik Güven Aralığı) ^c		(%95'lik Güven Aralığı) ^c
A	$\geq 1:8$ % ^d	95,6	(92,4; 97,7)	92,7	(87,8; 96,0)	90,5	(86,3; 93,8)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	54,9	(46,8; 64,5)	52,0	(41,8; 64,7)	41,0	(34,6; 48,5)
C	$\geq 1:8$ % ^d	100,0	(98,7; 100,0)	98,9	(96,0; 99,9)	97,8	(95,2; 99,2)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	141,8	(123,5; 162,9)	161,9	(136,3; 192,3)	109,5	(94,1; 127,5)
Y	$\geq 1:8$ % ^d	96,4	(93,4; 98,2)	96,6	(92,8; 98,8)	95,1	(91,8; 97,4)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	52,4	(45,4; 60,6)	60,2	(50,4; 71,7)	39,9	(34,4; 46,2)
W-135	$\geq 1:8$ % ^d	86,4	(81,8; 90,3)	88,2	(82,5; 92,5)	81,2	(76,0; 85,7)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	24,3	(20,8; 28,3)	27,9	(22,7; 34,3)	17,9	(15,2; 21,0)

^a Bir ekzojen insan komplement (SBA-H) kaynağı içeren Serum Bakterisit Tahlili.

^b N = Aşılamaı izleyen 30. Gün ila 44. Gün arasında alınan kan numunelerinde en az bir tane geçerli seroloji verisine sahip katılımcı sayısı.

^c Belirtilen oranların %95'lik güven aralığı, Clopper-Pearson Kesin Yöntemi kullanılarak ve ilgili Geometrik Ortalama Titreye (GMT) ilişkin normal dağılıma yaklaştırma yöntemi esas alınarak hesaplanmıştır.

^d MENACTRA aşısının ikinci dozundan 30 gün sonra en az 1:8'lik bir SBA-H titresi elde eden katılımcıların oranı.

12 ila 15 aylıkken MENACTRA uygulanan çocuklar, ABD’de yürütülen bir çalışma kapsamında değerlendirilmiştir. İlk doz öncesinde katılımcılardan %33,3’ünün [N= 16/48] A serogrubuna karşı SBA-H titresi $\geq 1:8$ seviyesindeyken, C, Y ve W-135 serogruplarına karşı SBA-H titresi $\geq 1:8$ seviyesinde olan katılımcıların oranı %0 – 2 [50 ila 51 kişide N= 0 ila 1] aralığındadır. Uygulanan ikinci dozdan SBA-H titresi $\geq 1:8$ seviyesinde olan katılımcıların yüzdesi şu şekilde gerçekleşmiştir: katılımcılardan %85,2’si [N= 46/54] A serogrubuna, katılımcılardan %100,0’ı [N= 54/54] C serogrubuna, katılımcılardan %96,3’ü [N= 52/54] Y serogrubuna ve katılımcılardan %96,2’si [N= 50/52] W-135 serogrubuna karşı $\geq 1:8$ seviyesinde bir SBA-H titresi elde etmiştir.

2 yaşından 11 yaşına kadar olan kişiler

İmmünojenisite, 2 yaşından 11 yaşına kadar olan çocukların dahil edildiği, ABD’de yürütülen, randomize, çok merkezli, aktif kontrollü, kıyaslamalı bir klinik deneme üzerinden değerlendirilmiştir. Buna göre katılımcılar, MENACTRA’nın (N= 696) veya Menomune – A/C/Y/W-135 aşısının (N= 702) bir dozunu almıştır. Üzerinde çalışılan tüm yaş gruplarından aşılama öncesinde ve aşılamadan yaklaşık 28 gün sonra serumlar alınmıştır.

Yürütülen denemede, aşı grupları arasında, immünojenisite altkümeleri arasında veya çalışma genel popülasyonu içinde demografik özellikler açısından önemli farklılıklar bulunmamaktadır. 2 yaşından 11 yaşına kadar olan çocukları kapsayan çalışmadaki katılımcıların medyan yaşı 3’tür ve katılımcıların %95’i söz konusu çalışmayı tamamlamıştır.

Çalışmaya dahil edilen 2 yaşından 11 yaşına kadar olan toplam 1.408 çocuk arasından oluşturulan MENACTRA alan katılımcılar altkümesi (2 ila 3 yaşındakiler N= 52; 4 ila 10 yaşındakiler N= 84) ve Menomune – A/C/Y/W-135 aşısı alan katılımcılar altkümesi (2 ila 3 yaşındakiler N= 53; 4 ila 10 yaşındakiler N= 84) üzerinden değerlendirilen bağışıklık yanıtları dört serogrubun tamamında benzerdir (Tablo 2).

Tablo 2: 2 ila 3 yaşındaki ve 4 ila 10 yaşındaki katılımcıların bir altkümesinde aşılamaı izleyen 28 gün sonra MENACTRA'ya ve Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit aşısına verilen bakterisid antikor yanıtlarının^a kıyaslanması

Serogru P		2 ila 3 Yaşındaki Katılımcılar				4 ila 10 Yaşındaki Katılımcılar			
		MENACTRA		Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit Aşısı		MENACTRA		Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit Aşısı	
		N ^b = 48 – 52		N ^b = 50 – 53		N ^b = 84		N ^b = 84	
		(%95'lik Güven Aralığı) ^c	(%95'lik Güven Aralığı) ^c	(%95'lik Güven Aralığı) ^c	(%95'lik Güven Aralığı) ^c	(%95'lik Güven Aralığı) ^c	(%95'lik Güven Aralığı) ^c	(%95'lik Güven Aralığı) ^c	(%95'lik Güven Aralığı) ^c
A	≥ 1:8 % ^d	73	(59; 84)	64	(50; 77)	81	(71; 89)	55	(44; 66)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	10	(8; 13)	10	(7; 12)	19	(14; 26)	7	(6; 9)
C	≥ 1:8 % ^d	63	(48; 76)	38	(25; 53)	79	(68; 87)	48	(37; 59)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	27	(14; 52)	11	(5; 21)	28	(19; 41)	12	(7; 18)
Y	≥ 1:8 % ^d	88	(75; 95)	73	(59; 84)	99	(94; 100)	92	(84; 97)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	51	(31; 84)	18	(11; 27)	99	(75; 132)	46	(33; 66)
W-135	≥ 1:8 % ^d	63	(47; 76)	33	(20; 47)	85	(75; 92)	79	(68; 87)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	15	(9; 25)	5	(3; 6)	24	(18; 33)	20	(14; 27)

Saptanamayacak miktarda aşılama öncesi titrelere (yani Gün 0'da < 1:4) sahip 2 ila 3 yaşındaki katılımcıların oluşturduğu altkümedeki MENACTRA ve Grup A, C, Y ve W-135 Kombine

^a Bir ekzojen insan komplement (SBA-H) kaynağı içeren Serum Bakterisit Tahlili.

^b N = Aşılamaı izleyen Gün 0'da ve 28. Günde en az bir tane geçerli seroloji verisine sahip katılımcı altkümesindeki denek sayısı.

^c Geometrik Ortalama Titreye (GMT) ilişkin %95'lik güven aralığı, normal dağılıma yaklaştırma yöntemi esas alınarak hesaplanmıştır.

^d En az 1:8'lik bir SBA-H titresi elde eden katılımcıların oranı, %10'luk bir eşdeğerlilik (daha düşük olmama) marjı ve 0,025'lik bir tek yanlı Tip I hata oranı kullanmak suretiyle değerlendirilmiştir.

Meningokokal Polisakkarit aşısı alanlardan elde edilen serokonversiyon oranları (28. Günde $\geq 1:8$ olarak tanımlanmıştır) benzerdir. MENACTRA alanlarda serokonversiyon oranları, Serogrup A için %57 (N= 12/21), Serogrup C için %62 (N= 29/47), Serogrup Y için %84 (N= 26/31) ve Serogrup W-135 için %53 (N= 20/38) olarak gerçekleşmiştir. Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit aşısı alanlarda serokonversiyon oranları ise Serogrup A için %55 (N= 16/29), Serogrup C için %30 (N= 13/43), Serogrup Y için %57 (N= 17/30) ve Serogrup W-135 için %26 (N= 11/43) olarak gerçekleşmiştir.

Saptanamayacak miktarda aşılama öncesi titrelere (yani Gün 0'da $< 1:4$) sahip 4 ila 10 yaşındaki katılımcıların oluşturduğu altkümedeki MENACTRA ve Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit aşısı alanlardan elde edilen serokonversiyon oranları (28. Günde $\geq 1:8$ olarak tanımlanmıştır) benzerdir. MENACTRA alanlarda serokonversiyon oranları, Serogrup A için %69 (N= 11/16), Serogrup C için %81 (N= 50/62), Serogrup Y için %98 (N= 45/46) ve Serogrup W-135 için %69 (N= 27/39) olarak gerçekleşmiştir. Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit aşısı alanlarda serokonversiyon oranları ise Serogrup A için %48 (N= 10/21), Serogrup C için %38 (N= 19/50), Serogrup Y için %84 (N= 38/45) ve Serogrup W-135 için %68 (N= 26/38) olarak gerçekleşmiştir.

Eşzamanlı aşı uygulaması

MMRV (veya MMR + V) veya PCV7 [Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (MMRV) veya Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık Aşısı ile Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (MMR+V)] veya 7-valanlı Pnömonokokal Konjuge Aşı]

ABD'de yürütülen aktif kontrollü bir deneme kapsamında toplam 1.179 çocuk 9 aylıkken ve 12 aylıkken MENACTRA almıştır. Söz konusu bu çocuklar 12 aylıkken MENACTRA ile eşzamanlı olarak MMRV (N= 616) veya MMR+V (N= 48) veya PCV7 (N= 250) aşılarını almışlardır. 12 aylık bir başka grup çocuk ise MMRV + PCV7 (N= 485) aşılarını almışlardır. Serumlar, katılımcıların son aşılamasından yaklaşık 30 gün sonra toplanmıştır. MENACTRA ile birlikte MMRV (veya MMR + V) aşısını alan çocuklarda gözlemlenen kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği antikor yanıtları, MMRV ve PCV7 aşılarını birlikte alan kontrol çocuklarda gözlemlenenlerle benzerdir.

MENACTRA PCV7 aşısıyla eşzamanlı olarak verildiğinde, pnömokokal IgG Geometrik Ortalama Konsantrasyonlarının (GMC) kıyaslanabilirliğine ilişkin eşdeğerlilik (daha düşük olmama) kriterleri (Geometrik Ortalama Konsantrasyon oranı için iki yanlı %95'lik Güven Aralığının üst sınırı ≤ 2 olarak belirlenmiştir), yedi serotipten üçünde (4, 6B ve 18C) yerine getirilmemiştir. Serumları elde mevcut bulunan deneklerin bir altkümesinde ise pnömokokal opsonofagositik tahlille elde edilen Geometrik Ortalama Titre (GMT) verileri, IgG Geometrik Ortalama Konsantrasyon (GMC) verileri ile tutarlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

MENACTRA'nın karsinojenik veya mutajenik potansiyeli ile üreme üzerindeki etkileri değerlendirilmemiştir. Bu nedenle MENACTRA'nın hayvanların üreme yeteneği üzerindeki etkilerinin tam anlamıyla bir değerlendirmesi yapılmamıştır.

MENACTRA'nın embriyo-fetal ve süttten kesme öncesi gelişim üzerindeki etkileri, fareler üzerinde gerçekleştirilen bir gelişimsel toksisite çalışmasıyla değerlendirilmiştir. Hayvanlara gebelik öncesindeki 14. günde ve organojenez (gebeliğin 6. gününde) döneminde MENACTRA uygulanmıştır. Her bir zaman noktasında intramusküler enjeksiyon yoluyla verilen toplam doz

miktarı 0,1 mL/faredir (bu miktar vücut ağırlığına uyarlandığında, bir insan dozunun 900 katına tekabül etmektedir). Yürütülen bu çalışma sırasında gebelik, doğum, emzirme veya süttten kesme öncesi gelişim üzerinde hiçbir advers etki bulgulanmamıştır. İskelet ile ilgili incelemelerde aşı grubundaki bir fetüste (yapılan toplam 234 incelemede 1 vaka) bir damak yarığı vakası ortaya çıkmıştır. Eşzamanlı kontrol grubunda ise benzeri hiçbir vaka gözlemlenmemiştir (yapılan toplam 174 incelemede 0 vaka). Söz konusu bu istisnai bulgunun aşıyla bağlantılı olduğu izlenimini uyandıran hiçbir veri bulunmamaktadır ve bu çalışma sırasında aşıyla bağlantılı fetal malformasyona veya teratojeneze dair başka hiçbir bulgu gözlemlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür (%0,85'lik fizyolojik tuzlu su ve pH 6,8 seviyesindeki 0,5 M'lik fosfat tampon tuz çözeltisi içinde)

Susuz dibazik sodyum fosfat (pH 6,8 seviyesindeki 0,5 M'lik fosfat tampon tuz çözeltisi içinde)

Monobazik monohidrat kristal sodyum fosfat (USP) (pH 6,8 seviyesindeki 0,5 M'lik fosfat tampon tuz çözeltisi içinde)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik araştırmaları bulunmadığından dolayı bu aşı diğer aşularla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu aşı +2°C ila +8°C'de buzdolabında saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Aşı dondurulmamalıdır. Aşı donmuş ise çözüp kullanmayınız. Aşı orijinal ambalajında saklanmalıdır. Son kullanma tarihi geçmiş ürünleri kullanmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri klorobütül elastomer (lateks içermeyen) tıpalı bir tip I cam flakonda 0,5 mL çözelti - 1'lik ve 5'lik kutuda 1 dozluk flakonlar

5'lik kutuda 1 dozluk flakonlar piyasada bulunmamaktadır.

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

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

Çözelti ve kabın kontrolü mümkün olduğunda, parenteral müstahzarlar uygulama öncesinde kap bütünlüğü, yabancı maddeler ve renk değişikliği için görsel olarak incelenmelidir. Çözeltide renk değişikliği olması veya içinde yabancı maddeler bulunması durumunda bu aşı kullanılmamalıdır.

Dondurmayınız. Aşı donmuşsa çözüp kullanılmamalıdır.

Tek doz içeren flakondan 0,5 mL aşıyı steril bir iğne ve enjektör yardımıyla çekiniz.

MENACTRA 0,5 mL'lik bir doz olarak intramusküler (kas içi) yoldan uygulanmalıdır.

Bu aşı hiçbir zaman intravasküler (damar içi), subkütan (derialtı) veya intradermal (deri içi) yoldan uygulanmamalıdır.

Enjekte edilebilir tüm aşılarla olduğu gibi bu aşı uygulamasının ardından nadiren de olsa oluşabilecek bir anafilaktik reaksiyona karşı uygun tıbbi tedavi ve gözetim önlemleri el altında hazır bulundurulmalıdır.

Bu aşı diğer tıbbi ürünlerle birlikte aynı enjektör içinde karıştırılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No:193 Kat:3
34394 Levent – Şişli / İSTANBUL
Tel : 0 212 339 10 25
Faks : 0 212 339 13 80

8. RUHSAT NUMARASI

50

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 07.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ