Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/78/nimenrix-0-5-mg-im-enjeksiyon-icin-toz-iceren-1-fl
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J07AH08

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİMENRİX 0.5mL IM enjeksiyon için toz içeren flakon ve çözücü içeren kullanıma hazır enjektör

Meningokokal polisakkarit grup A, C, W-135 ve Y konjuge aşı

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Bir doz sulandırılmış aşı (0.5 mL) içerisinde;

Neisseria meningitidis serogrup A polisakkariti [1]	5 mikrogram
Neisseria meningitidis serogrup C polisakkariti [1]	5 mikrogram
Neisseria meningitidis serogrup W_{-135} polisakkariti[1]	5 mikrogram
Neisseria meningitidis serogrup Y polisakkariti[1]	5 mikrogram
[1]tetanoz toksoid taşıyıcı proteine konjuge	44 mikrogram

Yardımcı maddeler:

Sukroz	28 mg
Sodyum klorür	4.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk solüsyon için toz ve çözücü.

Toz beyaz renktedir. Çözücü berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

12 aylıktan itibaren bireylerin, *Neisseria meningitidis* A, C, W-135 ve Y serogruplarının sebep olduğu invaziv meningokokal hastalıklara karşı aktif bağışıklanması (Bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

Primer aşılama

Bağışıklama için 0.5 mL'lik tek bir doz sulandırılmış aşı kullanılır.

Rapel aşılama

NİMENRİX, daha önce saf polisakkarit meningokokal aşı ile aşılanmış bireylere rapel doz olarak uygulanabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Daha önce meningokokal C konjuge aşı ile aşılanmış bireylerle ilgili bilgi mevcut değildir.
Aşılanmaya NİMENRİX ile başlamış bireylerde rapel doz ihtiyacı ortaya konmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).
NİMENRİX, mevcut resmi talimatlara uygun şekilde kullanılmalıdır.

Uygulama şekli

NİMENRİX sadece intramüsküler enjeksiyon içindir, tercihen deltoid kasa uygulanır.
Aşı ayrıca, 12 ila 23 aylık çocuklarda, uyluğun anterolateral bölümüne de uygulanabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
Aşının uygulama öncesi sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

NİMENRİX, 12 aylıktan büyük bireylerde kullanılır.

4.3. Kontrendikasyonları

NİMENRİX, aktif maddeler ya da aşı içerisinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan kişilere uygulanmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NİMENRİX, hiçbir koşulda damar içine, deri içine ya da deri altına uygulanmamalıdır.
Bağışıklama öncesi tıbbi geçmişin gözden geçirilmesi (özellikle daha önceki bağışıklama ve istenmeyen olayların ortaya çıkma ihtimali ile ilişkili olarak) ve klinik muayene, iyi klinik uygulamaların bir parçasıdır.

Bütün enjektabl aşılarla olduğu gibi aşının uygulaması sonrasında nadir anafilaktik olay ortaya çıkması ihtimaline karşı gerekli tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır bulundurulmalıdır.
Diğer aşılarla olduğu gibi akut ciddi ateşli hastalığı olan bireylerde NİMENRİX uygulaması ertelenmelidir. Soğuk algınlığı gibi minör bir enfeksiyon varlığı aşılamanın ertelenmesine sebep olmamalıdır.

Herhangi bir aşılama sonrasında ve hatta öncesinde iğne ile enjeksiyona karşı psikojenik cevap olarak senkop (bayılma) olabilir. Buna, geçici görme bozukluğu, parestezi ve toparlanma sırasında tonik-klonik ekstremite hareketleri gibi çeşitli nörolojik bulgular eşlik edebilir. Bayılmaya bağlı yaralanmalardan kaçınmak için gerekli önlemlerin hazır olması önemlidir.

İntramüsküler uygulanan diğer aşılarla olduğu gibi, trombositopenisi veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan kişilerde intramüsküler uygulamanın ardından kanama oluşabileceğinden, bu kişilere NİMENRİX dikkatle uygulanmalıdır.

NİMENRİX sadece *Neisseria meningitidis* A, C, W-135 ve Y serogruplarına karşı koruma geliştirecektir. Aşı diğer *Neisseria meningitidis* serogruplarına karşı korumayacaktır.

Tüm aşılarla olduğu gibi, aşılanan tüm bireylerde bir koruyucu bağışıklık yanıtı meydana gelmeyebilir.

İmmün sistemi baskılayan tedavi alan veya immün yetmezliği olan hastalarda, yeterli bağışıklık yanıtının elde edilememesi beklenebilir.

Terminal kompleman eksiklikleri ve anatomik ya da fonksiyonel aspleni gibi durumlardan kaynaklanan meningokokal enfeksiyonlara duyarlılığı artmış hastalarda emniyet ve immünojenitesi değerlendirilmemiştir. Bu bireylerde yeterli bağışıklık yanıtı meydana gelemeyebilir.

Daha önce bir polisakkarid meningokok aşısıyla ve 30-42 ay sonra Nimenrix ile aşılanan olguların tavşan kompleman serumu bakterisid yöntemiyle (rSBA) ölçülen Geometrik Ortalama Titreleri (GMT), önceki 10 yıl içinde herhangi bir meningokok aşısı yapılmamış olan olgulardan daha düşüktür (bkz. Bölüm 5.1). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

<u>Aşılamadan önce anti-tetanoz antikoru verilmesinin etkisi</u>

Nimenrix'in yaşamın ikinci yılında bir DTaP-HBV-IPV/Hib aşısıyla sıralı olarak veya eşzamanlı olarak uygulanmasının güvenliliği ve immünojenikliği değerlendirilmiştir. Nimenrix'in DTaP-HBV-IPV/Hib aşısından 1 ay sonra uygulanması daha düşük MenA, MenC ve MenW-135 rSBA GMT'leriyle sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.5). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Bu aşıların birlikte veya sıralı olarak uygulandığı zaman

bildirilen reaktojenlik yaşamın ikinci yılında uygulanan DTaP-HBV-IPV/Hib aşısının rapel dozundan sonra bildirilenle benzerdir.

Nimenrix'in anti-tetanoz antikoru konsantrasyonları üzerindeki etkisi

Her ne kadar Nimenrix ile aşılamadan sonra anti-tetanoz toksoidi (TT) antikoru konsantrasyonlarında bir artış gözlenmiş olsa da, Nimenrix tetanoz aşısı yerine kullanılamaz. Nimenrix'in yaşamın ikinci yılında TT içeren bir aşıyla birlikte veya ondan 1 ay önce uygulanması TT'ye verilen yanıtı bozmaz ya da güvenliliği anlamlı derecede etkilemez. 2 yaşın üzerindeki veriler mevcut değildir.

MenA'ya karşı serum bakterisid antikor titrelerinin persistansı

Çalışmalarda insan komplemanı kullanıldığında (aşılamadan sonra 12. aydan itibaren ölçüldüğünde), MenA'ya karşı serum bakterisid antikor titrelerinin diğer gruplar (C, W-135, Y) için olanlardan daha hızlı azaldığı gözlenmiştir (bkz. "Farmakodinamik özellikleri").
hSBA-MenA antikor titrelerindeki bu hızlı azalmanın klinik önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte; özellikle MenA'ya maruz kalma riski altında olan ve NİMENRİX'in ilk dozunu bir yıldan daha uzun bir süre önce alan bireylerde ikinci bir NİMENRİX dozunun uygulanması düşünülebilinir. Mevcut bilgiler ikinci bir dozun, aşıda bulunan dört meningokokal tipin tümüne karşı anamnestik bağışıklık yanıtı ortaya çıkaracağını göstermektedir. Halen NİMENRİX'in ikinci dozunun emniyeti hakkında çok sınırlı bilgi bulunmaktadır.

NİMENRİX her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

NİMENRİX, 0.5mL'lik dozda 28 mg sukroz içermektedir. Uygulama yolu nedeniyle sukroza bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

NİMENRİX aşağıdaki aşılardan herhangi biriyle birlikte uygulanabilir: Hepatit A (HAV) ve Hepatit B (HBV) aşıları, kızamık - kabakulak – kızamıkçık (KKK) aşısı, kızamık - kabakulak – kızamıkçık – suçiçeği (KKKS) aşısı, 10-valan pnömokokal konjuge aşı veya adjuvan eklenmemiş mevsimsel grip aşısı.
NİMENRİX ayrıca yaşamın ikinci yılında DTaP-HBV-IPV/Hib aşısı gibi hepatit B, inaktif çocuk felci ya da Haemophilus influenzae tip B ile kombine DTaP aşıları dahil olmak üzere, kombine difteri – tetanoz – aselüler boğmaca (DTaP) aşılarıyla eş zamanlı olarak verilebilir.

NİMENRİX'in emniyeti ve immünojenitesi, yaşamın ikinci yılında bir DTaP-HBV-IPV/Hib aşısıyla ardarda veya beraber uygulandığında araştırılmıştır. Tavşan kompleman serum bakterisid testiyle (rSBA) ölçüldüğü üzere, DTaP-HBV-IPV/Hib aşısından bir ay sonra NİMENRİX uygulaması, daha düşük MenA, MenC ve MenW-135 Geometrik Ortalama Titreleriyle (GMTs) sonuçlanmıştır. Bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir çünkü bireylerin en az %99.4'ünde (N=178) rSBA titreleri her bir grupta (A, C, W-135, Y) ≥ 8 çıkmıştır. Mümkün olduğu durumlarda, NİMENRİX ve DTaP-HBV-IPV/Hib aşısı gibi bir tetanoz toksoid (TT) içeren aşı eş zamanlı uygulanmalıdır ya da NİMENRİX, TT-içeren aşıdan en az bir ay önce uygulanmalıdır.

10-valan pnömokokal konjuge aşı ile eşzamanlı uygulamadan bir ay sonra, bir pnömokokal serotip (tetanoz toksoidi taşıyıcı proteine konjüge 18C) için daha düşük Geometrik Ortalama Antikor Konsantrasyonları (GMCs) ve Opsono Fagositik Test (OPA) antikor Geometrik Ortalama Titreleri (GMT) gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamı bilinmemektedir. Eşzamanlı uygulamanın diğer dokuz pnömokokal serotip üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır.

Eğer NİMENRİX başka bir enjektabl aşı ile aynı zamanda verilecekse, aşılar her zaman farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

Diğer aşılarla olduğu gibi, bağışıklık sistemini baskılayan tedavi alan hastalarda yeterli yanıtın elde edilememesi beklenebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda NİMENRİX kullanımı hakkında kısıtlı deneyim mevcuttur.

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. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

NİMENRİX gebelik esnasında, doktor önerisi ile, uygulanmasının avantajları olası istenmeyen etkiler ve fetüs için muhtemel risklerden belirgin şekilde üstünse kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren kadınlara uygulanan NİMENRİX'in güvenilirliği araştırılmamıştır. NİMENRİX'in insan sütünden de atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

NİMENRİX emziren kadınlarda sadece muhtemel faydalar potansiyel risklerden fazla ise kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Üreme toksisitesi ve fertilite çalışmaları insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkartmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkiler

NİMENRİX'in araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkisi ile ilgili hiç bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte "4.8 İstenmeyen etkiler" bölümünde belirtilen etkilerin bazıları araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışma verisi:

Aşağıda sunulan emniyet profili, 8108 bireyin bir doz NİMENRİX ile aşılandığı klinik çalışmalardan elde edilen havuz analizine dayanmaktadır.

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın : (≥1/10)

Yaygın (≥1/100, <1/10)

Yaygın olmayan (≥1/1000, <1/100)

Seyrek (≥1/10000,<1/1000)

Çok seyrek (≤1/10000)

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: iştah kaybı

Psikiyatrik bozukluklar

Çok yaygın: irritabilite

Yaygın olmayan: uykusuzluk, ağlama

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: uyuşukluk, başağrısı

Yaygın olmayan: hipoestezi, sersemlik

Mide bağırsak bozuklukları

Yaygın: gastrointestinal semptomlar (diyare, kusma ve bulantı dahil)

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: kaşıntı, döküntü

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın olmayan: miyalji, ekstremitelerde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi ile ilgili durum

Çok yaygın: uygulama bölgesinde ateş, şişme, ağrı ve kızarıklık, yorgunluk

Yaygın: enjeksiyon bölgesinde hematom

Yaygın olmayan: halsizlik, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon (sertleşme, kaşıntı, sıcaklık, anestezi dahil)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hiç bir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grubu: bakteriyel aşılar, ATC kodu J07AH08

Etki Mekanizması

Anti-kapsüler meningokokal antikorlar, kompleman aracılığıyla bakterileri öldürerek meningokokal hastalıklara karşı korurlar. Tavşan komplemanı (rSBA) ya da insan komplemanı (hSBA) kullanılarak yapılan testlerle ölçüldüğünde, NİMENRİX, A, C, W-135 ve Y serogruplarının kapsüler polisakkaritlerine karşı bakterisid antikorların üretimini indüklemektedir. NİMENRİX gibi meningokokal konjüge aşılar, kapsüler polisakkariti T-hücre epitopları içeren taşıyıcı bir proteine konjüge ederek, kapsüler polisakkarite bağışıklık yanıtının doğasını T-hücre bağımsızdan T-hücre bağımlıya değiştirmektedir.

Farmakodinamik Etkiler

NİMENRİX'in klinik çalışma programı dünya çapında 17 ülkede gerçekleştirilen 17 klinik çalışmayı içermektedir. Tek doz NİMENRİX'in immünojenitesi 12 aylıktan 55 yaşına kadar 8,000'den fazla bireyde değerlendirilmiştir.

Aşının etkinliği, immünolojik bakımdan en az ruhsatlı meningokokal aşılar kadar etkili olduğu (rSBA titreleriyle en az 1:8 oranlarında karşılaştırılmasına dayanarak) gösterilerek ortaya konmuştur. İmmünojenite, A, C, W-135 ve Y meningokokal gruplara karşı koruyucu etkinliğin bio-göstergeleri olan rSBA veya hSBA kullanılarak ölçülmüştür.

Aşıya yanıt, 2-55 yaşlarındaki bireylerde aşağıda belirtilen ölçümlere sahip olanların oranı olarak tanımlanmıştır:

- Başlangıçta seronegatif olan bireylerde (örn. aşılama öncesi rSBA titresi <8) rSBA titreleri ≥ 32 olanlar,
- Başlangıçta seropozitif olan bireylerde (örn. aşılama öncesi rSBA titresi ≥ 8) aşılama sonrası rSBA titrelerinde aşılama öncesi değere göre en az 4 kat artış olanlar.

Aşı immünojenitesi

12-23 aylık bebeklerde immünojenite

MenACWY-TT-039 ve MenACWY-TT-040 kodlu klinik çalışmalarda, NİMENRİX veya ruhsatlı bir meningokokal C-CRM$_{197}$ konjuge aşı (MenC-CRM) ile bağışıklamaya karşı bağışıklık yanıtı değerlendirilmiştir.

rSBA titreleri ≥8 olarak değerlendirildiğinde, NİMENRİX, dört gruba karşı bir bakterisid antikor yanıtı oluşturmuştur ki grup C'ye karşı ruhsatlı MenC-CRM aşısının oluşturduğu yanıtla karşılaştırılabilir bir yanıt oluşturmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: 12-23 aylık bebeklerde bakterisid antikor yanıtı (rSBA)

Grup	Yanıt verilen aşı	MenACWY-TT-039 Çalışması rSBA(1)			MenACWY-TT-040 Çalışması rSBA(2)		
		N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)	N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)
A	NİMENRİX	354	%99.7 (98.4; 100)	2205.0 (2007.8; 2421.6)	183	%98.4 (95.3; 99.7)	3169.9 (2577.2; 3898.8)
C	NİMENRİX	354	%99.7 (98.4; 100)	477.6 (437.3; 521.6)	183	%97.3 (93.7; 99.1)	828.7 (672.4; 1021.4)

	MenC-CRM aşısı	121	%97.5 (92.9; 99.5)	212.3 (170.0; 265.2)	114	%98.2 (93.8; 99.8)	691.4 (520.8; 917.9)
W-135	NİMENRİX	354	%100 (99.0; 100)	2681.7 (2453.1; 2931.6)	186	%98.4 (95.4; 99.7)	4022.3 (3269.2; 4948.8)
Y	NİMENRİX	354	%100 (99.0; 100)	2729.4 (2472.7; 3012.8)	185	%97.3 (93.8; 99.1)	3167.7 (2521.9; 3978.9)

İmmünojenite analizi, immünojenite ile ilgili protokole-uygun (ATP) kohortlarda yapılmıştır.

(1) kan örnekleri aşılamadan 42 ila 56 gün sonra alınmıştır

(2) kan örnekleri aşılamadan 30 ila 42 gün sonra alınmıştır

MenACWY-TT-039 çalışmasında, ikinci sonlanım noktası açısından kompleman kaynağı olarak insan serumu (hSBA) kullanılarak serum bakterisid etkinliği de ölçülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: 12-23 aylık bebeklerde bakterisid antikor yanıtı (hSBA)

Grup	Yanıt verilen aşı	N	MenACWY-TT-039 Çalışması hSBA(1)	
			≥8 (%95 GA)	GMT (%95GA)
A	NİMENRİX	338	%77.2 (72.4; 81.6)	19.0 (16.4; 22.1)
C	NİMENRİX	341	%98.5 (96.6; 99.5)	196.0 (175.4; 219.0)
	MenC-CRM aşısı	116	%81.9 (73.7; 88.4)	40.3 (29.5; 55.1)
W-135	NİMENRİX	336	%87.5 (83.5 ; 90.8)	48.9 (41.2; 58.0)
Y	NİMENRİX	329	%79.3 (74.5; 83.6)	30.9 (25.8; 37.1)

İmmünojenite analizi, immünojenite ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

(1) kan örnekleri aşılamadan 42 ila 56 gün sonra alınmıştır

2-10 yaşlarındaki çocuklarda immünojenite

2-10 yaşlarındaki çocuklarda yürütülen iki karşılaştırmalı çalışmada, bir gruba bir doz NİMENRİX, diğer gruba da karşılaştırma ürünü olarak ya ruhsatlı bir MenC-CRM aşısından bir doz (MenACWY-TT-081 çalışması) ya da GlaxoSmithKline Biologicals'ın ruhsatlı bir saf polisakkarit meningokokal grup A, C, W-135, Y (ACWY-PS) aşısından bir doz (MenACWY-TT-038 çalışması) verilmiştir.

MenACWY-TT-038 çalışmasında, dört gruba (A, C, W-135 ve Y) karşı aşı yanıtı açısından NİMENRİX'in, en az ruhsatlı ACWY-PS aşısı kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: 2-10 yaşlarındaki çocuklarda aşılamadan 1 ay sonra NİMENRİX ve ACWY-PS aşısına karşı bakterisid antikor yanıtları (rSBA) (MenACWY-TT-038 çalışması)

Grup	Nimenrix			ACWY-PS aşısı		
	N	VR (%95GA)	GMT (%95GA)	N	VR (%95GA)	GMT (%95GA)
A	638	%88.6 (85.8; 90.9)	6309.7 (5979.0; 6658.8)	206	%65.5 (58.6; 72.0)	2309.4 (2055.8; 2594.3)
C	732	%95.9 (94.2; 97.2)	4983.6 (4514.1; 5502.0)	251	%89.6 (85.2; 93.1)	1386.8 (1108.9; 1734.4)
W-135	738	%97.4 (96.0; 98.4)	11569.8 (10910.7; 12268.7)	252	%82.5 (77.3; 87.0)	2150.6 (1823.9; 2535.8)
Y	771	%92.5 (90.4; 94.2)	10886.6 (10310.7; 11494.5)	258	%68.6 (62.6; 74.2)	2544.7 (2178.2; 2972.9)

İmmünojenite analizi, immünojenite ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

VR: aşı yanıtı

MenACWY-TT-081 çalışmasında, MenC grubuna karşı aşı yanıtı açısından NİMENRİX'in (N=268) en az bir diğer ruhsatlı MenC-CRM (N=92) aşısı kadar etkili olduğu gösterilmiştir [sırasıyla %94.8 (%95 GA: 91.4; 97.1) ve %95.7 (%95 GA: 89.2; 98.8)]. NİMENRİX grubu için GMTler [2794.8 (%95 GA: 2393.5; 3263.3)] MenC-CRM aşısına karşı olanlardan [5291.6 (%95 GA: 3814.6; 7340.5)] daha düşük olmuştur.

11-17 yaşlarındaki ergenler ve 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde immünojenite

11-17 yaşlarındaki ergenlerde (MenACWY-TT-036 çalışması) ve 18-55 yaşlarındaki yetişkinlerde (MenACWY-TT-035 çalışması) gerçekleştirilen iki klinik çalışmada, bir doz NİMENRİX ya da bir doz ACWY-PS aşısı uygulanmıştır.

Hem ergenlerde hem de yetişkinlerde, aşı yanıtı açısından, NİMENRİX'in immünolojik açıdan en az ACWY-PS aşısı kadar iyi olduğu gösterilmiştir. Dört meningokokal gruba karşı NİMENRİX tarafından oluşturulan yanıt, ACWY-PS aşısı tarafından oluşturulan yanıta ya benzer düzeyde ya da daha yüksek olmuştur (Tablo 4).

Tablo 4: 11-17 yaşlarındaki ergenlerde ve 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde aşılamadan 1 ay sonra NİMENRİX ve ACWY-PS aşısına karşı bakterisid antikor yanıtları (rSBA).

Çalışma (Yaş grubu)	Grup	Nimenrix			ACWY-PS aşısı		
		N	VR (%95GA)	GMT (%95GA)	N	VR (%95GA)	GMT (%95GA)
MenACWY-TT-036 çalışması (11-17 yaş)	A	615	%85.4 (82.3; 88.1)	6106.8 (5739.5; 6497.6)	215	%79.5 (73.5; 84.7)	3203.0 (2854.1; 3594.6)
	C	719	%97.1 (95.6; 98.2)	12645.5 (11531.8; 13866.7)	237	%96.6 (93.5; 98.5)	8271.6 (6937.3; 9862.4)
	W-135	717	%96.5 (94.9; 97.7)	8390.1 (7777.8; 9050.7)	242	%88.0 (83.2; 91.8)	2679.3 (2363.7; 3037.2)
	Y	737	%93.1 (91.0; 94.8)	13865.2 (12968.1; 14824.4)	246	%78.0 (72.3; 83.1)	5245.3 (4644.2; 5924.1)
MenACWY-TT-035 çalışması (18-55 yaş)	A	743	%80.1 (77.0; 82.9)	3624.7 (3371.7; 3896.8)	252	%69.8 (63.8; 75.4)	2127.2 (1909.2; 2370.1)
	C	849	%91.5 (89.4; 93.3)	8865.9 (8011.0; 9812.0)	288	%92.0 (88.3; 94.9)	7371.2 (6297.4; 8628.2)
	W-135	860	%90.2 (88.1; 92.1)	5136.2 (4698.8; 5614.3)	283	%85.5 (80.9; 89.4)	2461.3 (2081.0; 2911.0)

	Y	862	%87.0 (84.6; 89.2)	7710.7 (7100.1; 8373.8)	288	%78.8 (73.6; 83.4)	4314.3 (3782.1; 4921.5)

İmmünojenite analizi, immünojenite ile ilgili ATP kohortlarında yapılmıştır.

VR: aşı yanıtı

Bağışıklık yanıtının kalıcılığı

12 aylıktan 55 yaşa kadar olan bireylerde NİMENRİX tarafından oluşturulan bağışıklık yanıtının kalıcılığı, aşılamadan sonraki 12 ila 42 ay aralığında değerlendirilmiştir.

Tüm yaş gruplarında, kalıcılığın değerlendirildiği zaman noktasında dört grup için gözlenen rSBA GMTler, aşılanmadan öncekine göre daha yüksek olmuştur.

Tüm gruplar için (A, C, W-135, Y), NİMENRİX tarafından oluşturulan antikorların kalıcılığı, ruhsatlı meningokokal aşılar (örneğin 12-23 aylık bireylerde MenC-CRM aşısı ve 2 yaş üstündeki bireylerde ACWY-PS aşısı) tarafından oluşturulanlara benzer ya da daha yüksek olmuştur.

Tüm yaş gruplarında gözlemlenen rSBA-MenA kalıcılığının aksine, testlerde insan komplemanı kullanıldığında, MenA'ya karşı oluşan serum bakterisid antikor titrelerinde diğer gruplara (C, W-135, Y) karşı oluşanlara kıyasla daha hızlı bir azalma (dozlamayı takip eden 12 aydan sonraki ölçümlerde) olmuştur. (Tablo 5, 6 ve 8). hSBA-MenA antikorlarındaki bu hızlı azalma diğer meningokokal aşılarda da görülmüştür. hSBA-MenA antikor titrelerindeki bu hızlı azalmanın klinik önemi bilinmemektedir (Bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

12-23 aylık bebeklerde bağışıklık yanıtının kalıcılığı

MenACWY-TT-048 çalışmasında bağışıklık yanıtının kalıcılığı, MenACWY-TT-039 çalışmasında ilk defa aşılanan bebeklerde aşılamadan 2 yıl sonraki rSBA ve hSBA ile değerlendirilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Aşılama sırasında 12-23 aylık olan bebeklerde aşılamadan 2 yıl sonraki kalıcılık verileri

Grup	Yanıt verilen aşı	rSBA			hSBA		
		N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)	N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)
A	NİMENRİX	181	%97.8 (94.4; 99.4)	420.3 (356.1; 495.9)	183	%23.0 (17.1; 29.7)	3.8 (3.2; 4.5)
C	NİMENRİX	186	%88.2 (82.6; 92.4)	98.1 (77.7; 123.8)	175	%86.9 (80.9; 91.5)	50.2 (38.7; 65.1)
	MenC-CRM aşısı	29	%69.0 (49.2; 84.7)	53.5 (25.5; 112.0)	19	%52.6 (28.9; 75.6)	10.4 (4.4; 22.8)
W-135	NİMENRİX	188	%98.9 (96.2; 99.9)	369.9 (342.0; 460.5)	180	%91.1 (86.0; 94.8)	77.7 (61.8; 97.6)
Y	NİMENRİX	188	%97.9 (94.6; 99.4)	396.6 (324.0; 485.5)	154	%87.0 (80.7; 91.9)	58.1 (44.5; 75.8)

İmmünojenite analizi, kalıcılık ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

<u>6-10 yaşlarındaki çocuklarda bağışıklık yanıtının kalıcılığı</u>

MenACWY-TT-028 çalışmasında bağışıklık yanıtının kalıcılığı, MenACWY-TT-027 çalışmasında ilk defa aşılanan 6-10 yaşlarındaki çocuklarda aşılamadan 1 yıl sonraki hSBA ile değerlendirilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: 6-10 yaş çocuklarda aşılamadan 1 ay ve 1 sene sonraki kalıcılık

Grup	Yanıt verilen aşı	Aşılamadan 1 ay sonra			1 yıllık kalıcılık		
		N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)	N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)
A	NİMENRİX	105	%80.0 (71.1; 87.2)	53.4 (37.3; 76.2)	104	%16.3 (9.8; 24.9)	3.5 (2.7; 4.4)
	ACWY-PS	35	%25.7 (12.5;43.3)	4.1 (2.6;6.5)	35	%5.7 (0.7;19.2)	2.5 (1.9;3.3)

C	NİMENRİX	101	%89.1 (81.3;94.4)	155.8 (99.3;244.3)	105	%95.2 (89.2;98.4)	129.5 (95.4;175.9)
	ACWY-PS	38	%39.5 (24.0;56.6)	13.1 (5.4;32.0)	31	%32.3 (16.7;51.4)	7.7 (3.5;17.3)
W-135	NİMENRİX	103	%95.1 (89.0;98.4)	133.5 (99.9;178.4)	103	%100 (96.5;100)	256.7 (218.2;301.9)
	ACWY-PS	35	%34.3 (19.1;52.2)	5.8 (3.3;9.9)	31	%12.9 (3.6;29.8)	3.4 (2.0;5.8)
Y	NİMENRİX	89	%83.1 (73.7;90.2)	95.1 (62.4;145.1)	106	%99.1 (94.9;100)	265.0 (213.0;329.6)
	ACWY-PS	32	%43.8 (26.4;62.3)	12.5 (5.6;27.7)	36	%33.3 (18.6;51.0)	9.3 (4.3;19.9)

İmmünojenite analizi, kalıcılık ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

11-17 yaşlarındaki ergenlerde bağışıklık yanıtının kalıcılığı

MenACWY-TT-043 çalışmasında, MenACWY-TT-036 çalışmasında ilk defa aşılanan ergenlerde aşılamadan 2 yıl sonraki bağışıklık yanıtının kalıcılığı değerlendirilmiştir (Tablo 7). Bu çalışmanın ön sonuçları için Tablo 4'e bakınız.

Tablo 7: Aşılama sırasında 11-17 yaşlarında olan ergenlerde 2 yıl sonraki kalıcılık verileri (rSBA)

Grup	Nimenrix			ACWY-PS aşısı		
	N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)	N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)
A	445	%99.8 (98.8; 100)	1517.4 (1399.7; 1645.1)	144	%100 (97.5; 100)	810.6 (695.9; 944.3)
C	447	%99.3 (98.1; 99.9)	1121.9 (996.9; 1262.6)	145	%98.6 (95.1; 99.8)	1499.0 (1119.6; 2006.8)
W-135	447	%99.6 (98.4; 99.9)	2070.6 (1869.6; 2293.0)	143	%95.1 (90.2; 98.0)	442.6 (341.8; 573.0)
Y	447	%100 (99.2; 100)	3715.9 (3409.3; 4049.9)	142	%97.2 (92.9; 99.2)	1090.3 (857.7; 1386.1)

İmmünojenite analizi, kalıcılık ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

hSBA ile değerlendirildiğinde 11-25 yaşlarındaki ergenler ve yetişkinlerdeki bağışıklık yanıtının kalıcılığı

MenACWY-TT-059 çalışmasında, MenACWY-TT-052 çalışmasında ilk defa aşılanan 11-25 yaşlarındaki ergen ve yetişkinlerde aşılamadan 1 yıl sonraki bağışıklık yanıtının kalıcılığı hSBA ile değerlendirilmiştir.

Tüm gruplar için (A, C, W-135, Y), NİMENRİX tarafından oluşturulan antikorların kalıcılığı, ruhsatlı kuadrivalan meningokokal difteri toksoidi (DT) konjuge aşısı (ACWY-DT) ile indüklenene benzer ya da ondan daha yüksek olmuştur (Tablo 8).

Tablo 8: hSBA ile değerlendirilen 11-25 yaşlarındaki ergen ve yetişkinlerde aşılamadan 1 ay ve 1 yıl sonraki kalıcılık verileri

Grup	Yanıt verilen aşı	Aşılamadan 1 ay sonra			1 yıllık kalıcılık		
		N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)	N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)
A	NİMENRİX	356	%82.0 (77.6; 85.9)	58.7 (48.6; 70.9)	350	%29.1 (24.4; 34.2)	5.4 (4.5; 6.4)
	ACWY-DT	108	%73.1 (63.8; 81.2)	41.3 (27.7; 61.5)	112	%31.3 (22.8; 40.7)	6.0 (4.3; 8.4)
C	NİMENRİX	359	%96.1 (93.5; 97.9)	532.0 (423.8; 667.8)	336	%94.9 (92.0; 97.0)	172.0 (142.5; 207.4)
	ACWY-DT	114	%99.1 (95.2; 100)	319.9 (220.0; 465.2)	105	%73.3 (63.8; 81.5)	46.7 (30.2; 72.1)
W-135	NİMENRİX	334	%91.0 (87.4; 93.9)	116.8 (96.8; 141.0)	327	%98.5 (96.5; 99.5)	197.5 (173.0; 225.5)
	ACWY-DT	97	%75.3 (65.5; 83.5)	71.9 (44.8; 115.4)	108	%75.9 (66.7; 83.6)	49.5 (33.0; 74.4)

Y	NİMENRİX	364	%95.1 (92.3; 97.0)	246.0 (207.7; 291.4)	356	%97.8 (95.6; 99.0)	271.8 (237.5: 311.2)
	ACWY-DT	112	%81.3 (72.8; 88.0)	103.8 (68.0; 158.5)	113	%86.7 (79.1; 92.4)	101.0 (69.9; 145.9)

İmmünojenite analizi, kalıcılık ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

İmmün hafıza

MenACWY-TT-014 çalışmasında, daha önce MenACWY-TT-013 çalışmasında 12-14 aylıkken NİMENRİX ya da ruhsatlı bir MenC-CRM aşısı ile ilk defa aşılanan bebeklerde, yaşamlarının üçüncü yılında beşinci doz ACWY-PS (her polisakkaritten 10 µg) aşı uygulanmasından bir ay sonra immün hafızanın indüksiyonu değerlendirilmiştir.

Test dozundan bir ay sonra, ilk defa NİMENRİX ile aşılanmış bireyler tarafından oluşturulan GMTler, A, C, W-135 ve Y grupları için 6.5 ila 8 kat artmıştır ve bu NİMENRİX'in A, W-135 ve Y grupları için immün hafızayı indüklediğini göstermektedir. Test sonrası rSBA-MenC GMT her iki grupta aynı olmuştur ve bu C grubunda NİMENRİX'in ruhsatlı MenC-CRM aşısına benzer şekilde bir immün hafıza indüklediğini göstermektedir (Tablo 9).

Tablo 9: 12-14 aylıkken NİMENRİX ya da MenC-CRM aşısı uygulanan bireylerde test aşısından 1 ay sonraki bağışıklık yanıtı (rSBA).

Grup	Yanıt alınan aşı	Test öncesi		Test sonrası	
		N	GMT (%95GA)	N	GMT (%95GA)
A	NİMENRİX	32	544.0 (325.0; 910.7)	25	3321.9 (2294.2; 4810.0)
C	NİMENRİX	31	174.0 (104.8; 288.9)	32	5965.7 (4128.4; 8620.7)
	MenC-CRM vacGAne	28	34.4 (15.8; 75.3)	30	5265.2 (3437.3; 8065.1)
W-135	NİMENRİX	32	643.8 (394.1; 1051.8)	32	11058.1 (8587.2; 14239.9)

Y	NİMENRİX	32	439.8 (274.0; 705.9)	32	5736.6 (4215.9; 7806.0)

İmmünojenite analizi, immünojenite ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

Daha önceden saf polisakkarit meningokokal aşı ile aşılanan bireylerde immünojenite

4.5-34 yaş arasındaki bireylerde yürütülen MenACWY-TT-021 çalışmasında, ACWY-PS aşısından 30 ila 42 ay sonra uygulanan NİMENRİX'in immünojenitesi, son 10 yıl boyunca herhangi bir meningokokal aşı ile aşılanmamış aynı yaştaki bireylere uygulanan NİMENRİX'in immünojenitesi ile karşılaştırılmıştır. NİMENRİX'den 30-42 ay önce bir doz ACWY-PS aşısı uygulanmış bireylerde rSBA GMTler önemli ölçüde daha düşük olmuştur (Tablo 10). Tüm bireyler her grup (A, C, W-135 ve Y) için 8 veya daha yüksek rSBA titrelerine ulaştığı için bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir.

Tablo 10: Bireylerin meningokokal aşılanma geçmişine göre bireylerde NİMENRİX aşılamasından 1 ay sonraki bağışıklık yanıtı (rSBA)

Grup	30-42 ay önce ACWY-PS ile aşılanmış bireyler			Son 10 yıl boyunca bir meningokokal aşı uygulanmamış bireyler		
	N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)	N	≥8 (%95GA)	GMT (%95GA)
A	146	%100 (97.5; 100)	6868.8 (6044.9; 7805.0)	69	%100 (94.8; 100)	13014.9 (10722.2; 15798.0)
C	169	%100 (97.8; 100)	1945.8 (1583.3; 2391.1)	75	%100 (95.2; 100)	5494.6 (4266.3; 7076.5)
W-135	169	%100 (97.8; 100)	4635.7 (3942.5; 5450.7)	75	%100 (95.2; 100)	9078.0 (7087.7; 11627.1)
Y	169	%100 (97.8; 100)	7799.9 (6682.8; 9103.6)	75	%100 (95.2; 100)	13895.5 (11186.2; 17260.9)

İmmünojenite analizi, immünojenite ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lokal tolerans, akut toksisite, tekrar doz toksisitesi, gelişimsel/üreme toksisitesi ve fertilite çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkartmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz	
Sukroz	28 mg
Trometamol	97 µg
Çözücü	
Sodyum klorür	4.5 mg
Enjeksiyonluk su	y.m. 0.5 mL

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları mevcut olmadığı için, bu ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Aşının son kullanma tarihi etiket ve ambalaj üzerinde belirtilmektedir.

Raf ömrü, 3 yıldır.

Aşı, sulandırıldıktan sonra hemen uygulanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

NİMENRİX +2°C ila +8°C arası sıcaklıkta buzdolabında saklanmalıdır.

Çözücüsü oda ısısında da saklanabilir (25°C)

Dondurmayınız. Eğer aşı donmuşsa kullanmadan atınız.

Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (butil kauçuk) flakon (tip 1 cam) içerisinde 1 dozluk toz ve tıpalı (butil kauçuk) kullanıma hazır enjektör içerisinde 1 doz için 0.5 mL çözücü.

Ambalaj içeriği: içinde iğne olan ya da olmayan 1 adet flakon ve 1 adet kullanıma hazır enjektör

6.6. Tıbbi ürünlerden 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.

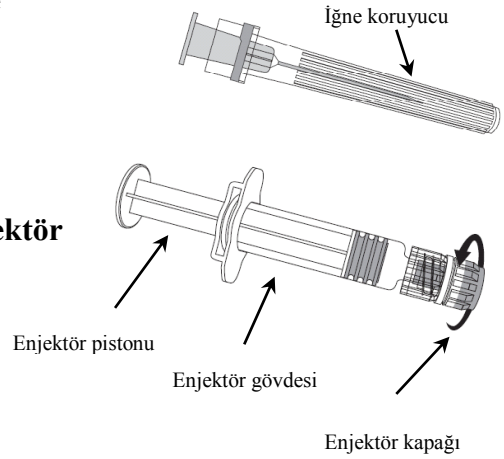
Kullanıma hazır enjektör içerisindeki çözücü ile takdim edilen aşının hazırlanma talimatı

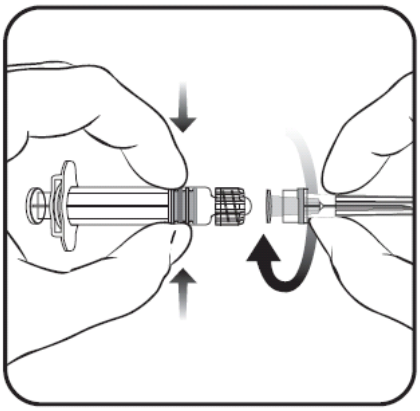
NİMENRİX, kullanıma hazır enjektör içeriğinin tamamının toz içeren flakona eklenmesiyle sulandırılmalıdır.

İğneyi enjektöre takmak için aşağıdaki resme bakınız. Ancak NİMENRİX ile birlikte verilen enjektör, resimde anlatılan enjektörden biraz farklı olabilir.

İğne

Enjektör





1. Enjektör gövdesini bir elde tutarak (enjektör pistonundan tutmaktan sakınınız), enjektör kapağını saat yönünün tersine çevirerek açınız.
2. İğneyi enjektöre takmak için, iğneyi saat yönünde kilitlenene kadar çeviriniz (Bkz. resim)
3. İğnenin koruyucu kapağını çıkartınız, bazen biraz sert olabilir.

Çözücüyü toza ekleyiniz. Çözücüyü toza ekledikten sonra toz çözücü içinde tamamen çözünene kadar karışım iyice çalkalanmalıdır.

Sulandırılan aşı berrak renksiz bir çözeltidir.

Sulandırılan aşı uygulanmadan önce herhangi bir yabancı parçacık ve/veya fiziksel görünümünde değişiklik açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Bunlardan birinin görülmesi durumunda aşıyı kullanmadan atınız.

Sulandırıldıktan sonra aşı hemen uygulanmalıdır.

Aşıyı uygulamak için yeni bir iğne kullanılması gerekmektedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Büyükdere Cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok

34394, 1.Levent / İSTANBUL

Tel no: 0 212 339 44 00

Faks no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

61

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.07.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ