

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

TRUMENBA® 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör
Meningokokal grup B aşısı (rekombinant, adsorbe)
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

1 doz (0,5 mL) içinde:

- MnB rLP2086 alt familya A^{1,2,3} 60 mikrogram
- MnB rLP2086 alt familya B^{1,2,3} 60 mikrogram

¹ Rekombinant lipidlenmiş fHbp (faktör H bağlanma proteini)

² Rekombinant DNA teknolojisi ile *Escherichia coli* hücrelerinde üretilmiştir

³ Alüminyum fosfat üzerine adsorbe edilir (doz başına 0,25 miligram alüminyum olarak)

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 4,38 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

Etkin madde üretiminin hücre bankası prosesinde sığır kaynaklı kazeinden meydana gelen kültür ortamı kullanılmakta olup, kazein komponenti proses esnasında uzaklaştırılır. Sonuç olarak ürün içeriğinde hayvansal kaynaklı bir madde bulunmaz.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk beyaz homojen süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TRUMENBA 10 yaş ve üzeri bireylerde *Neisseria meningitidis* serogrup B kaynaklı invaziv meningokokal hastalığın önlenmesi amaçlı aktif immunizasyonda endikedir.

Spesifik B suşundan korunmada gerekli bilgi için bölüm 5.1'e bakınız.

TRUMENBA'nın kullanımı, farklı coğrafi bölgelerdeki veya ülkelerdeki invaziv meningokokal B hastalığı görülme riski göz önünde bulundurularak hazırlanan resmi tavsiyelere göre belirlenmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Primer aşılama

2 dozluk şema: Aralarında 6 ay olacak şekilde her biri 0,5 mL olan iki doz (bkz. bölüm 5.1).

3 dozluk şema: Aralarında en az 1 ay olacak şekilde her biri 0,5 mL olan iki dozu takiben ikinci dozdan en az 4 ay sonra verilen üçüncü doz (bkz. bölüm 5.1).

Rapel doz: İnvaziv meningokokal hastalık açısından devam eden riski bulunan bireylerde herhangi bir doz rejimi uygulanmasını takiben rapel doz değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 5.1).

Uygulama şekli

Aşı sadece intramüsküler olarak uygulanmalıdır. Tercih edilen aşılama yeri üst kolun deltoid kasıdır.

Eğer aynı zamanda birden fazla aşı uygulanacak ise her zaman farklı enjeksiyon bölgelerine ve farklı enjektörler ile yapılmalıdır.

Uygulama öncesi dikkat edilecek hususlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

TRUMENBA'nın, aşılama serisini tamamlamak için diğer meningokokal grup B aşıları ile değiştirilebilirliği konusunda herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

TRUMENBA'nın 10 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

1-9 yaş arası çocuklarda mevcut var olan veriler bölüm 4.8 ve 5.1'de belirtilmiştir. Fakat veriler sınırlı olduğu için herhangi bir doz önerisinde bulunulmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

TRUMENBA 65 yaş ve üstü yetişkinlerde çalışılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeler veya yardımcı maddelerden (bkz. bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası hasta dosyasında açıkça kaydedilmiş olmalıdır.

Aşı uygulamasını takiben bir anafilaktik olay gelişimine karşı uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Diğer enjektabl tüm aşılarda olduğu gibi, TRUMENBA uygulanmasına bağlı olarak senkop (bayılma) görülebilir. Bayılmadan kaynaklanabilecek yaralanmaların önlenmesi için gerekli prosedürler uygulanmalıdır.

Akut şiddetli ateşli hastalığı mevcut olan kişilerde aşılama ertelenmelidir. Bununla birlikte, soğuk algınlığı gibi minör enfeksiyonların varlığı aşımın ertelenmesine neden değildir.

TRUMENBA'yı intravasküler, intradermal veya subkutan olarak uygulamayınız.

TRUMENBA trombositopenisi olan veya intramüsküler enjeksiyonda kontrendike olacak herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan kişilerde potansiyel faydasının uygulama riskine göre daha fazla olduğunun gösterildiği durumlar dışında kullanılmamalıdır.

Ailesel kompleman bozukluğu (örn. C5 veya C3 bozukluğu) olan veya terminal kompleman aktivasyonunu inhibe eden ilaç (örn. ekulizumab) kullanan kişiler TRUMENBA ile aşılama sonrası antikör geliştirmiş olsalar bile *Neisseria meningitidis* serogrup B'nin neden olduğu invazif hastalıklara karşı artmış riske sahiptirler.

Başka aşılarda olduğu gibi, TRUMENBA ile aşılama tüm aşılananlarda koruyucu olmayabilir.

Klinik çalışmaların sınırlamaları

İmmün yanıtı zayıflamış bireylerde TRUMENBA'nın kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. İmmunosupresif tedavi alanlar dahil olmak üzere immün yanıtı zayıflamış bireylerde, TRUMENBA'ya karşı azalmış bir bağışıklık cevabı görülebilir.

40-65 yaş arası bireylerde TRUMENBA kullanımına ait kısıtlı veri bulunmaktadır. 65 yaş üzeri bireylerde TRUMENBA kullanımına ait veri bulunmamaktadır.

TRUMENBA, 0,5 mL'lik dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az (4,38 mg) sodyum klorür ihtiva eder. Yani esasında sodyum içermez. Bu sebeple herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TRUMENBA, aşağıda belirtilen aşılardan herhangi biriyle birlikte verilebilir: Tetanoz toksoid, azaltılmış difteri toksoid, aselüler boğmaca ve inaktif poliovirüs aşısı (TdaP-IPV), 4'lü Human Papillomavirüs aşısı (HPV4), meningokokal serogrup A, C, W, Y konjuge aşısı (MenACWY) ve tetanoz toksoid, azaltılmış difteri toksoid ve aselüler boğmaca aşısı (Tdap).

TRUMENBA, diğer aşılardan ayrı ayrı enjeksiyon bölgesinden uygulanmalıdır.

TRUMENBA'yı diğer aşılardan veya ürünlerle aynı şırıngada karıştırmayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

TRUMENBA'nın kullanımı ile ilişkili olarak özel popülasyonlara ilişkin ek veriler bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

TRUMENBA'nın 10 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

1-9 yaş arası çocuklarda mevcut var olan veriler bölüm 4.8 ve 5.1'de belirtilmiştir. Fakat veriler sınırlı olduğu için herhangi bir doz önerisinde bulunulmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

TRUMENBA'nın gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili veri yoktur. Gebe kadınlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Ancak meningokokal enfeksiyona açık bir maruz kalma riski olduğunda aşılardan vazgeçilmemelidir.

Dişi tavşanlardaki üreme çalışmaları, TRUMENBA'ya bağlı olarak dişi fertilitesinde bozulma olduğuna veya fetüsa zarar verdiğine dair hiçbir kanıt ortaya koymamıştır.

TRUMENBA için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Bu aşının anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu sebeple TRUMENBA emziren kadınlarda sadece beklenen faydanın potansiyel risklerden üstün geldiği durumlarda kullanılmalıdır.

TRUMENBA'nın insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Anne sütü alan çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TRUMENBA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TRUMENBA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları dişilerde fertilite açısından direkt veya indirekt bir zararlı etki olduğunu göstermemiştir (bkz. bölüm 5.3).

TRUMENBA erkeklerde fertilite bozukluğu açısından değerlendirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRUMENBA'nın araç ve makine kullanımı üzerine kayda değer bir etkisi yoktur. Bununla birlikte, bölüm 4.8'de bahsedilmiş olan etkilerin bazıları araç veya makine kullanma kabiliyetini geçici olarak etkileyebilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Sunulmuş güvenlilik analizi, tamamlanmış klinik çalışmalarda en az 1 doz TRUMENBA aşısı uygulanmış yaklaşık 17.000 kişinin (1 yaş ve üzeri) analizine dayanmaktadır.

10 yaş ve üzeri 16.000 kişide yapılan çalışma sonucu en sık gözlenmiş advers reaksiyonlar; baş ağrısı, ishal, mide bulantısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, yorgunluk, üşüme ve enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişme ve kızarıklıktır.

15-23 yaş arası 301 kişide rapel aşığı takiben advers reaksiyonlar, yaklaşık 4 yıl önce primer TRUMENBA aşılama serisindeki advers reaksiyonlara benzerdi.

Advers reaksiyonların listesi

10 yaş ve üzeri kişilerin klinik vakalarında rapor edilen istenmeyen etkiler, azalan sıklık ve ciddiye sırasına göre listelenmiştir.

Sıklık şu şekilde tarif edilmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar*

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, mide bulantısı

Yaygın: Kusma

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas ağrısı (miyalji), eklem ağrısı (artralji)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Üşüme; yorgunluk, aşı yerinde kızarıklık (eritem), şişme (endürasyon), enjeksiyon bölgesinde ağrı

Yaygın: Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (pireksi)

* Pazarlama sonrası deneyimlerde rapor edilmiştir. Bu reaksiyon spontan raporlardan elde edildiği için sıklığı belirlenememiştir ve bu nedenle bilinmiyor olarak kabul edilmiştir.

1 ile 2 yaş arası 220 küçük çocuk üzerinde yapılan çalışmada bu advers reaksiyonlar çok yaygın ($\geq 1/10$) olarak görülmüştür: uyuşukluk, sinirlilik (huzursuzluk), iştah kaybı veya azalması, ateş ve enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişme ve kızarıklık.

2 ile 9 yaş arası 294 çocuk üzerinde yapılan çalışmada bu advers reaksiyonlar çok yaygın ($\geq 1/10$) olarak görülmüştür: baş ağrısı, ishal, kusma, kas ağrısı, eklem ağrısı, ateş, yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişme ve kızarıklık.

Yapılan klinik çalışmalarda kişinin yaşı azaldıkça ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) daha sık meydana gelmiştir. 1<2 yaş arası %37,3, 2-9 yaş arası %24,5, 10-18 yaş arası %9,8, 18-25 yaş arası %4,4 hastada ateş raporlanmıştır. Ateş, aşılamadan sonra tahmin edilebilir düzen izlemiştir. Hafif orta şiddette ateşin ilk görülme zamanı aşılamadan sonraki 2 ile 4 gün içinde olmuştur ve 1 gün içinde sona ermiştir. Sonraki TRUMENBA dozlarında, ateş görülme oranı ve şiddeti azalma eğilimi göstermiştir.

3 ile 5 yaş arası 147 çocuk üzerinde yapılan rapel aşılama sonrası görünen advers reaksiyonlar yaklaşık 2 yıl önce primer TRUMENBA aşılama serisindeki advers reaksiyonlara benzerdir.

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 (TUFAM)'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

TRUMENBA ile doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Doz aşımı durumunda hayati fonksiyonlar izlenmesi ve semptomatik tedavi önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Bakteriyel Aşılar, Meningokokal Aşılar
ATC kod: J07AH09

Etki mekanizması

TRUMENBA, 2 adet rekombinant lipidlenmiş faktör H bağlanma proteini (fHbp) varyantının bileşiminden oluşan bir aşıdır. fHbp meningokokal bakterilerin yüzeylerinde bulunmaktadır ve bakterinin konakçı immün savunma mekanizmalarından korunması için gereklidir. fHbp varyantları immünolojik olarak ayrı olan 2 alt aileye (A ve B) ayrılmaktadır ve Avrupa'daki meningokokal serogrup B izolatlarının %96'sından daha fazlasında bakteri yüzeyindeki bu iki alt aileden birine ait fHbp varyantları bulunmaktadır.

A ve B alt ailelerinin her birinden bir varyant içermekte olan TRUMENBA ile gerçekleştirilecek bağışıklamada, meningokoklarda mevcut olan fHbp'yi tanıyan bakterisidal antikorların üretiminin uyarılması amaçlanmaktadır. İnsan komplemanı (hSBAs) ile gerçekleştirilen serum bakterisidal testlerde fHbp yüzey ekspresyonu düzeyinin meningokokal serogrup B suşlarının öldürülmesi ile ilişkilendirilmesi amacıyla Meningokokal Antijen Yüzey Ekspresyonu (MEASURE) yöntemi geliştirilmiştir. 2000-2014 yılları arasında 7 Avrupa ülkesi, Birleşik Devletler ve Kanada'dan toplanmış olan 2.150'den fazla sayıda farklı invaziv meningokokal serogrup B izolatı üzerinde gerçekleştirilen incelemeler doğrultusunda, tüm meningokokal serogrup B izolatlarının %91'inden daha fazlasında aşı ile indüklenen antikorlar yoluyla gerçekleşecek bakterisidal öldürme etkisine karşı duyarlılık sağlamaya yetecek düzeyde fHbp ekspresyonunun mevcut olduğu görülmüştür.

Klinik etkililik

TRUMENBA'nın etkililiği klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Aşı etkililiği, 4 adet meningokokal serogrup B test suşuna karşı serum bakterisidal antikor yanıtlarının indüklenmesinin gösterilmesiyle ortaya konmuştur (bkz. immünojenisite bölümü). Bu 4 test suşunda A ve B olmak üzere 2 alt aileye ait fHbp varyantlarının ekspresyonu mevcuttur ve bunlar birlikte değerlendirildiğinde invaziv hastalığa yol açan meningokokal serogrup B suşlarını temsil etmektedir.

İmmünojenisite

İnvaziv meningokokal hastalığa karşı koruma, bakteriyel yüzey antijenlerine karşı oluşan serum bakterisidal antikorlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bakterisidal antikorlar meningokokları

öldürmek üzere insan komplemanı ile birlikte hareket ederler. Bu sürecin *in vitro* olarak ölçümü, meningokokal serogrup B için insan komplemanının (hSBA) kullanıldığı serum bakterisidal assay ile gerçekleştirilmektedir. 1:4 ve üzerindeki bir hSBA titresinin meningokokal hastalığa karşı koruyucu olduğu kabul edilmektedir. TRUMENBA immünojenisite analizlerinde, hSBA suşuna bağlı olarak daha konservatif bir hSBA titre eşiği $\geq 1:8$ veya 1:16 şeklinde uygulanmıştır.

4 adet primer meningokokal serogrup B test suşu kullanılarak aşı kapsamı araştırılmıştır: ikisi alt aile A fHbp'yi (A22 ve A56 varyantları) temsil ediyorken diğer ikisi alt aile B fHbp'yi (B24 ve B44 varyantları) temsil etmektedir. Aşı kapsamını daha da genişletmek ve desteklemek için ek olarak 10 meningokokal serogrup B test suşu kullanılmıştır. Bunlar, 6 adet A fHbp (A06, A07, A12, A15, A19 ve A29 varyantları) alt aileyi ve 4 adet B fHbp (B03, B09, B15 ve B16 varyantları) alt aileyi içeriyordu.

10 yaş ve üzeri kişilerde immünojenisite

Bu bölümde bahsedilen TRUMENBA immünojenisitesi aşağıda yer alan faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalardan elde edilen sonuçları içermektedir.

- ABD ve Avrupa'da yapılan çalışma (çalışma B1971057) 10-25 yaş arası kişilerde uygulanan 2 dozluk (0 ve 6 ay) periyodu içerir.
- Global olarak yapılan çalışma (çalışma B1971009 ve B1971016) 10-25 yaş arası kişilerde uygulanan 3 dozluk (0, 2 ve 6 ay) periyodu içerir.
- Avrupa'da yapılan çalışma (çalışma B1971012) 11-18 yaş arası kişilerde uygulanan 2 doz (0 ve 6 ay) ve 3 dozluk (0, 1-2 ve 6 ay) periyodu içerir.

Çalışma B1971057; randomize, aktif kontrollü, gözlemci kör, 0 ve 6. aylarda (birinci doz için MenACWY-CRM ile birlikte uygulanmış) TRUMENBA veya araştırmayla ilgili 0 ve 6 aylarda pentavalan meningokokal aşısı alan 10-25 yaş arası kişilerden oluşan çok merkezli bir faz 3 çalışmasıdır. Toplamda 1.057 kişi TRUMENBA ve 543 kişi araştırma kontrolü aldı. Primer test suşları için hSBA titreleri tablo 1'de gösterilmektedir. Tablo 2, 4 temsili primer suş tarafından temsil edilen aşı kapsamını destekleyen ve genişleten ek 10 test suşa karşı hSBA titrelerini göstermektedir.

Tablo 1 2. dozdan 1 ay sonra primer suşlar için 0 ve 6 ay periyodunda TRUMENBA alan 10-25 yaş arası kişilerdeki hSBA titreleri (çalışma B1971057)

	≥ 4 -Kat artış ⁽¹⁾		Titre $\geq 1:8$ ⁽²⁾		GMT ⁽³⁾	Kompozit ⁽⁴⁾			
	N	% (%95 GA)	N	% (%95 GA)	GMT (%95 GA)	İlk aşılamadan önce		2 doz sonrası	
Suş	N	% (%95 GA)	N	% (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	% (%95 GA)	N	% (%95 GA)
A22	827	73,8 (70,6, 76,7)	852	91,0 (88,8, 92,8)	49,3 (46,2, 52,6)	799	1,8 (1,0, 2,9)	814	74,3 (71,2, 77,3)
A56	823	95,0 (93,3, 96,4)	854	99,4 (98,6, 99,8)	139,5 (130,6, 149,1)				
B24	835	67,4 (64,1, 70,6)	842	79,3 (76,4, 82,0)	21,2 (19,6, 22,9)				
B44	850	86,4 (83,9, 88,6)	853	94,5 (92,7, 95,9)	37,8 (35,1, 40,8)				

Kısaltmalar: GMT=geometrik ortalama titre; hSBA=insan komplemanı kullanılan serum bakterisidal miktar tayini.

(1) A ≥ 4 -kat artış (i) başlangıç hSBA titresini $< 1:4$ olan kişiler için hSBA titresini $\geq 1:16$ (ii) hSBA titresini $\geq 1:4$ 'den büyük olan kişiler için hangisi daha yüksekse 1:8 veya 16 eşik değerinin 4 katı veya başlangıç değerinin 4 katı.

(2) A22 hariç 1:16 olan suşlar 1:8 titre eşik değeri kullanmıştır.

(3) GMT için N, önceki 1:8 veya 16 sütunundakiyle aynıdır.

(4) 4 primer suşun tümü için kişilerin oranı hSBA titreleri $\geq 1:8$ veya 16 birleşimidir.

Tablo 2. dozdan 1 ay sonra ek suşlar için 0 ve 6 ay periyodunda TRUMENBA alan 10-25 yaş arası kişilerin hSBA titreleri (çalışma B1971057)

	N	Titre % $\geq 1:8^{(1)}$	%95 GA
A06	159	89,3	83,4, 93,6
A07	157	96,8	92,7, 99,0
A12	157	83,4	76,7, 88,9
A15	165	89,1	83,3, 93,4
A19	167	90,4	84,9, 94,4
A29	166	95,2	90,7, 97,9
B03	164	74,4	67,0, 80,9
B09	166	71,1	63,6, 77,8
B15	167	85,0	78,7, 90,1
B16	164	77,4	70,3, 83,6

Kısaltmalar: hSBA=insan komplemanı kullanılan serum bakterisidal miktar tayini.

(1) 1:16 olan A06, A12 ve A19 hariç tüm suşlarda 1:8 titre eşik değeri kullanılmıştır.

B1971009 çalışması, yaşları 10 ila 18 arasında değişmekte olan katılımcılara TRUMENBA'nın 3 lotundan birinin uygulandığı veya aktif kontrol hepatit A virüs (HAV) aşısı/saline uygulanan randomize, aktif kontrollü, gözlemci kör ve çok merkezli bir faz 3 çalışmasıdır. Toplam 2.693 katılımcı en az 1 doz TRUMENBA almıştır ve 897 katılımcı da en az 1 doz HAV aşısı/saline almıştır. Bu çalışmada, 0, 2 ve 6. ay şeklindeki bir takvime göre uygulanmış olan TRUMENBA aşısının 3 lotunun güvenliliği, tolere edilebilirliği, immünojenitesi ve üretilebilirliği değerlendirilmiştir. Lot 1 ve kontrolde üçüncü doz sonrasında gözlenen primer test suşları için hSBA titreleri tablo 3'te yer almaktadır. Yalnızca 2 temsili suş değerlendirilmiş olduğundan, lot 2 ve lot 3'e ait sonuçlar bulunmamaktadır. Lot 2 ve lot 3 için elde edilen sonuçlar lot 1 ile benzerdir.

Çalışma B1971016, yaşları 18 ila 25 arasında değişmekte olan katılımcıların 3:1 oranıyla 0, 2 ve 6. aylarda TRUMENBA veya 0, 2 ve 6. aylarda saline uygulanan randomize, plasebo kontrollü, gözlemci kör ve çok merkezli bir faz 3 çalışmasıdır. Toplamda 2.471 katılımcı TRUMENBA, 822 katılımcı saline almıştır. Üçüncü dozun ardından primer test suşları için gözlenen hSBA titreleri tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3. TRUMENBA'nın üçüncü dozunu izleyen bir ayın 10-25 yaşındaki kişiler arasındaki hSBA titreleri veya primer test suşları için 0, 2 ve 6 aylık bir programda uygulanan kontrol (çalışma B1971009 ve çalışma B1971016)

	Çalışma B1971009 (10-18 yaş)				Çalışma B1971016 (18-25 yaş)			
	Trumenba		HAV/saline		Trumenba		Saline	
Suş	N	% veya GMT (%95 GA)	N	% veya GMT (%95 GA)	N	% veya GMT (%95 GA)	N	% veya GMT (%95 GA)
≥ 4 -kat artış ⁽¹⁾	1225	83,2 (81,0,85,2)	730	9,6 (7,6, 12,0)	1695	80,5 (78,6, 82,4)	568	6,3 (4,5, 8,7)

A22	hSBA \geq 1:16	1266	97,8 (96,8,98,5)	749	34,0 (30,7,37,6)	1714	93,5 (92,2, 94,6)	577	36,6 (32,6, 40,6)
	hSBA GMT	1266	86,8 (82,3,91,5)	749	12,6 (12,0,13,4)	1714	74,3 (70,2, 78,6)	577	13,2 (12,4, 14,1)
A56	\geq 4-kat artış ⁽¹⁾	1128	90,2 (88,4,91,9)	337	11,3 (8,1, 15,1)	1642	90,0 (88,4,91,4)	533	10,3 (7,9, 13,2)
	hSBA \geq 1:8	1229	99,5 (98,9,99,8)	363	27,5 (23,0, 32,5)	1708	99,4 (98,9,99,7)	552	34,2 (30,3, 38,4)
	hSBA GMT	1229	222,5 (210,1, 235,6)	363	8,8 (7,6,10,1)	1708	176,7 (167,8, 186,1)	552	9,1 (8,2, 10,1)
B24	\geq 4-kat artış ⁽¹⁾	1235	79,8 (77,4,82,0)	752	2,7 (1,6,4,1)	1675	79,3 (77,3,81,2)	562	5,5 (3,8, 7,7)
	hSBA \geq 1:8	1250	87,1 (85,1,88,9)	762	7,0 (5,3,9,0)	1702	95,1 (93,9,96,0)	573	30,2 (26,5, 34,1)
	hSBA GMT	1250	24,1 (22,7,25,5)	762	4,5 (4,4,4,7)	1702	49,5 (46,8,52,4)	573	7,2 (6,6, 7,8)
B44	\geq 4-kat artış ⁽¹⁾	1203	85,9 (83,8,87,8)	391	1,0 (0,3,2,6)	1696	79,6 (77,6,81,5)	573	1,6 (0,7, 3,0)
	hSBA \geq 1:8	1210	89,3 (87,4,90,9)	393	5,3 (3,3,8,1)	1703	87,4 (85,8,89,0)	577	11,4 (9,0, 14,3)
	hSBA GMT	1210	50,9 (47,0,55,2)	393	4,4 (4,2, 4,6)	1703	47,6 (44,2,51,3)	577	4,8 (4,6, 5,1)

Tablo 3. TRUMENBA'nın üçüncü dozunu izleyen bir ayın 10-25 yaşındaki kişiler arasındaki hSBA titreleri veya primer test suşları için 0-, 2-ve 6 aylık bir programda uygulanan kontrol (çalışma B1971009 ve çalışma B1971016)

	Çalışma B1971009 (10-18 yaş)				Çalışma B1971016 (18-25 yaş)			
	Trumenba		HAV/saline		Trumenba		Saline	
Suş	N	% veya GMT (%95 GA)	N	% veya GMT (%95 GA)	N	% veya GMT (%95 GA)	N	% veya GMT (%95 GA)
Kompozit⁽²⁾								
İlk aşılama öncesi	1088	1,1 (0,6, 1,9)	354	2,0 (0,8, 4,0)	1612	7,3 (6,0,8,6)	541	6,1 (4,2, 8,5)
3. doz sonrası	1170	83,5 (81,3,85,6)	353	2,8 (1,4, 5,1)	1664	84,9 (83,1,86,6)	535	7,5 (5,4, 10,0)

Kısaltmalar:GMT=geometrik ortalama titre; hSBA= insan komplemanı kullanılan serum bakterisidal miktar tayini; HAV=hepatit A virüsü aşısı.

(1) A \geq 4-kat artış (i) başlangıç hSBA titresi <1:4 olan kişiler için hSBA titresi \geq 1:16. (ii) başlangıç hSBA titresi \geq 1:4 olan kişiler için hangisi daha yüksekse 1:8/16 eşik değerinin dört katı ya da başlangıç hSBA titresinin dört katı.

(2) Dört primer suşun tümü için hSBA titresi \geq 1:8 veya 16 olan kişilerin oranı

B1971009 ve B19711016 çalışmalarında, 0-, 2- ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz TRUMENBA uygulamasının ardından, 10 ilave test suşuna karşı hSBA titresi \geq 1:8 (A07, A15, A29, B03, B09, B15, B16 varyantları) veya 1:16 (A06, A12, A19 varyantları) olan kişilerin oranı değerlendirilmiştir. İki çalışmada 6 alt aile A fHbp suşu için %71,3 ila %99,3 ve 4 alt aile B fHbp

suşu için %77,0 ile %98,2 arasındaki kişilerin çoğu 4 primer test suşları ile hSBA titresini $\geq 1:8$ veya 16 elde edilmiştir.

Çalışma B1971012, Avrupa’da 11 ila 18 yaşları arasındaki kişilerin iki-3 dozluk programın (0, 1 ve 6 ay ve 0, 2 ve 6 ay) ve 4 primer test suşlarına karşı 2 dozluk programın (0 ve 6 aylar) tamamlanmasını takiben hSBA titrelerinin yer aldığı faz 2 çalışmasıdır. Üçüncü dozdan 1 ay sonra, her iki-3 dozluk program için %86,1 ile %99,4 hSBA titresini $\geq 1:8$ veya 16 ve %74,6 ile %94,2 hSBA titresinde 4 kat artış ile benzer güçlü ve geniş bağışıklık tepkileri gözlemlendi. 2 dozlu programın (0 ve 6 ay) tamamlanmasından 1 ay sonra %77,5 ile %98,4 hSBA titresini $\geq 1:8$ veya 16’ ya ve %65,5 ile %90,4 hSBA titresinde 4 kat artışa ulaşmıştır.

Çalışma B1971033, çalışma B1971012 dahil olmak üzere daha önce primer çalışmaya kaydolmuş kişilerin açık etiketli takip çalışmasıdır. Kişiler, kan örneklerinin alınması için 4 yıl boyunca ziyaretlere katılmışlar ve 2 veya 3 dozluk primer TRUMENBA serisinin alınmasından yaklaşık 4 yıl sonra tek doz halinde TRUMENBA rapel dozu almışlardır. Primer çalışma B1971012 grup 1 (0, 1 ve 6 aylık program), grup 2 (0, 2 ve 6 aylık) ve grup 3 (0 ve 6 aylık)’e kayıtlı kişiler için primer seriden 4 yıl sonra ve rapel dozundan 26 ay sonra hSBA titreleri tablo 4’te gösterilmektedir. 2 dozluk (grup 3) veya 3 dozluk (grup 1 ve 2) primer seriden yaklaşık 4 yıl sonra tek doz TRUMENBA uygulamasını takiben 1 ay sonunda hSBA ile ölçülen rapel cevabı gözlemlenmiştir.

Tablo 4. 0-, 1-, 6-ayda TRUMENBA alan 11 ila 18 yaşlarındaki kişiler arasında hSBA titreleri; 0-,2-ve 6-ay ve 0-ve 6-aylık programlar ve primer serinin tamamlanmasından 4 yıl sonra takviye (Çalışma B1971033)

Suş	Zaman noktası	Primer çalışma B1971012 aşı grupları (Rastgele)									
		0, 1 ve 6. ay			0, 2 ve 6. ay			0 ve 6. ay			
		N	% $\geq 1:8^{(1)}$ (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	% $\geq 1:8^{(1)}$ (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	% $\geq 1:8^{(1)}$ (%95 GA)	GMT (%95 GA)	
A22	Primer sonrası	1. ay	59	89,8 (79,2, 96,2)	53,0 (40,4, 69,6)	57	91,2 (80,7, 97,1)	59,5 (45,5, 77,8)	61	98,4 (91,2, 100,0)	55,8 (46,2, 67,4)
		12. ay	99	41,4 (31,6, 51,8)	14,9 (12,6, 17,7)	111	45,0 (35,6, 54,8)	15,8 (13,4, 18,6)	113	36,3 (27,4, 45,9)	15,6 (13,0, 18,8)
		48. ay	59	49,2 (35,9, 62,5)	16,6 (13,0, 21,1)	57	56,1 (42,4, 69,3)	20,7 (15,6, 27,4)	61	55,7 (42,4, 68,5)	16,6 (13,4, 20,5)
	Rapel sonrası	1. ay	59	100,0 (93,9, 100,0)	126,5 (102,7, 155,8)	58	100,0 (93,8, 100,0)	176,7 (137,8, 226,7)	60	96,7 (88,5, 99,6)	142,0 (102,9, 196,1)
		12. ay	58	74,1 (61,0, 84,7)	33,6 (24,5, 46,1)	54	77,8 (64,4, 88,0)	44,1 (31,2, 62,4)	60	80,0 (67,7, 89,2)	31,6 (23,5, 42,5)
		26. ay	0	NE (2)	NE (2)	34	73,5 (55,6, 87,1)	34,7 (23,0, 52,4)	42	61,9 (45,6, 76,4)	27,1 (18,6, 39,6)
Primer sonrası	1. ay	58	100,0 (93,8, 100,0)	158,7 (121,5, 207,3)	57	98,2 (90,6, 100,0)	191,2 (145,8, 250,8)	62	98,4 (91,3, 100,0)	143,1 (109,6, 187,0)	

A56		12.ay	98	73,5 (63,6, 81,9)	25,7 (19,4, 34,0)	109	76,1 (67,0, 83,8)	27,3 (21,0, 35,4)	106	60,4 (50,4, 69,7)	18,5 (13,8, 24,7)
		48.ay	53	43,4 (29,8, 57,7)	10,7 (7,4, 15,3)	55	56,4 (42,3, 69,7)	15,0 (10,2, 22,2)	62	43,5 (31,0, 56,7)	10,8 (7,6, 15,3)
		1.ay	57	100,0 (93,7,100,0)	359,8 (278,7, 464,7)	56	100,0 (93,6,100,0)	414,8 (298,8, 575,9)	62	98,4 (91,3, 100,0)	313,1 (221,3, 442,8)
	Rapel sonrası	12.ay	55	90,9 (80,0, 97,0)	47,3 (34,3, 65,3)	55	89,1 (77,8, 95,9)	64,0 (42,6, 96,2)	59	81,4 (69,1, 90,3)	41,0 (26,7, 62,7)
		26.ay	0	NE (2)	NE (2)	29	82,8 (64,2, 94,2)	37,8 (21,3, 67,2)	40	57,5 (40,9, 73,0)	16,0 (9,9, 25,8)
		1.ay	59	88,1 (77,1, 95,1)	25,6 (19,7, 33,3)	58	91,4 (81,0, 97,1)	30,5 (23,8, 39,1)	60	85,0 (73,4, 92,9)	29,2 (21,5, 39,6)
B24	Primer sonrası	12.ay	98	40,8 (31,0, 51,2)	9,7 (7,5, 12,4)	108	49,1 (39,3, 58,9)	11,5 (9,0, 14,6)	103	36,9 (27,6, 47,0)	8,4 (6,7, 10,6)
		48.ay	59	40,7 (28,1, 54,3)	10,7 (7,6, 15,1)	57	49,1 (35,6, 62,7)	11,4 (8,2, 15,9)	62	40,3 (28,1, 53,6)	8,9 (6,8, 11,8)
		1.ay	58	100,0 (93,8, 100,0)	94,9 (74,6, 120,9)	57	100,0 (93,7, 100,0)	101,6 (83,1, 124,2)	62	96,8 (88,8, 99,6)	79,1 (60,6, 103,5)
	Rapel sonrası	12.ay	58	65,5 (51,9, 77,5)	21,1 (14,2, 31,3)	54	74,1 (60,3, 85,0)	25,7 (17,7, 37,5)	62	77,4 (65,0, 87,1)	22,4 (16,4, 30,5)
		26.ay	0	NE (2)	NE (2)	33	78,8 (61,1, 91,0)	24,4 (16,1, 36,8)	42	59,5 (43,3, 74,4)	14,5 (9,9, 21,3)
		1.ay	58	86,2 (74,6, 93,9)	46,3 (31,7, 67,8)	57	89,5 (78,5, 96,0)	50,2 (35,3, 71,3)	60	81,7 (69,6, 90,5)	35,5 (24,5, 51,4)
B44	Primer sonrası	12.ay	100	24,0 (16,0, 33,6)	6,4 (5,2, 7,8)	111	22,5 (15,1, 31,4)	6,0 (5,1, 7,2)	115	16,5 (10,3, 24,6)	5,6 (4,8, 6,5)
		48.ay	57	36,8 (24,4, 50,7)	8,3 (6,3, 11,0)	57	35,1 (22,9, 48,9)	7,6 (5,8, 10,0)	62	12,9 (5,7, 23,9)	4,6 (4,1, 5,1)
		1.ay	59	100,0 (93,9, 100,0)	137,3 (100,3, 188,0)	58	100,0 (93,8, 100,0)	135,9 (108,0, 171,0)	61	93,4 (84,1, 98,2)	74,2 (51,6, 106,8)
	Rapel sonrası	12.ay	56	75,0 (61,6, 85,6)	23,2 (16,2, 33,2)	53	81,1 (68,0, 90,6)	24,3 (17,8, 33,3)	61	59,0 (45,7, 71,4)	13,3 (9,7, 18,3)
		26.ay	0	NE(2)	NE(2)	33	66,7 (48,2,82,0)	16,0 (10,4, 24,7)	43	62,8 (46,7, 77,0)	13,6 (9,8, 18,9)
		1.ay	57	80,7 (68,1,90,0)	NE	55	87,3 (75,5, 94,7)	NE	57	77,2 (64,2, 87,3)	NE
Kompozit⁽³⁾											
	Primer sonrası	1.ay	57	80,7 (68,1,90,0)	NE	55	87,3 (75,5, 94,7)	NE	57	77,2 (64,2, 87,3)	NE

Rapel sonrası	12.ay	55	10,9 (4,1, 22,2)	NE	51	13,7 (5,7, 26,3)	NE	49	20,4 (10,2, 34,3)	NE
	48.ay	51	19,6 (9,8, 33,1)	NE	53	30,2 (18,3, 44,3)	NE	61	9,8 (3,7, 20,2)	NE
	1.ay	56	100 (93,6, 100,0)	NE	55	100,0 (93,5, 100,0)	NE	59	91,5 (81,3, 97,2)	NE
	12.ay	53	52,8 (38,6, 66,7)	NE	48	64,6 (49,5, 77,8)	NE	57	61,4 (47,6, 74,0)	NE
	26.ay	0	NE(2)	NE	27	48,1 (28,7, 68,1)	NE	36	44,4 (27,9, 61,9)	NE

Kısaltmalar: hSBA= insan komplemanı kullanılan serum bakterisidal miktar tayini; NE=değerlendirilmedi; GMT=geometrik ortalama titre.

(1) 1:16 olan A22 hariç tüm suşlar 1:8 titre eşik değerini kullandı.

(2) Kişiler takviye uygulamasından 12 ay sonra takip edilmedi.

(3) 4 primer suşun tümü için hSBA titreleri \geq 1:8 veya 16 olan kişilerin oranı.

Serum numuneleri, sonuçların ara analizinden alındığı primer doz sonrası 12 aylık zaman noktası dışında tüm zaman noktaları için aynı seroloji kampanyasında eş zamanlı analiz edildi.

1 ila 9 yaş arası kişilerde immünojenisite

TRUMENBA'nın (0-, 2- ve 6-aylık periyod) yeni yürümeye başlayan ve 1 ila 9 yaş arası çocuklarda immünojenisitesi faz 2'de 2 çalışmada değerlendirilmiştir. Serinin tamamlanmasını takip eden 1. ay sonunda kişilerin %81,4 ila %100'ü, başlangıçtaki %0,4 ila %6,5'e kıyasla 4 primer meningokokal test suşlarına (A22 için hSBA \geq 1:16; A56, B24 ve B44 için \geq 1:8 olarak tanımlanmıştır) karşı belirlenmiş bir hSBA titesi eşik değerine ulaşmıştır.

1 ila 2 yaş arası yeni yürümeye başlayan çocuklarda primer serinin tamamlanmasını takiben kalıcılık verileri, birincil test suşları A22, A56, B24 ve B44'e karşı sırasıyla 6. ayda %12,4, %59,1, %10,3 ve %40,4 ve 24. ayda %3,7, %22,8, %3,7 ve %12,5 oranında \geq 1:8 veya 1:16 hSBA titrelerini koruduğunu göstermektedir. Bu çocuklar, 3 ila 5 yaşlarında birincil serilerin tamamlanmasından yaklaşık 24 ay sonra rapel doz aldıklarında, 4 birincil suşa karşı %92,6 ila %100,0 oranında hSBA titreleri \geq 1:8 veya 1:16'ya ulaştıklarında anamnestic yanıt gözlenmiştir.

2 ila 9 yaş arası çocuklarda, serinin tamamlanmasından 6 ay sonra katılımcıların sırayla %32,5, %82,4, %15,5 ve %10,4' ü primer test suşları A22, A56, B24 ve B44'e karşı hSBA titreleri \geq 1:8 veya 1:16 korumuşlardır. Bu yaş grubunda 6 aydan fazla kalıcılık verisi veya rapel doz verisi yoktur.

1 ila 9 yaş arası çocuklarda kullanımı ile ilgili bölüm 4.2'ye bakınız.

Avrupa İlaç Ajansı, *N. Meningitidis* serogrup B'nin neden olduğu (pediyatrik kullanımlardaki bilgiler için bölüm 4.2'ye bakınız) invaziv meningokokal hastalığının önlenmesi için pediyatrik popülasyonun 1 veya daha fazla alt grubunda TRUMENBA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler tekrarlanan doz toksisitesi ve üreme ve gelişim toksisitesinin konvansiyonel çalışmalara dayanarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum Klorür
Histidin
Enjeksiyonluk Su
Alüminyum Fosfat (AlPO₄)
Polisorbat 80

6.2. Geçimsizlikler

TRUMENBA'yı diğer tıbbi ürünlerle/aşılarla karıştırmayınız.

Uyumluluk çalışmalarının yokluğunda, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C – 8°C (Buzdolabında) arasındaki sıcaklıklarda saklayınız.

Tekrar dağılma süresinin minimize edilmesi için enjektörler buzdolabında yatay olarak saklanmalıdır.

Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf polikarbonat Luer Lok adaptörlü, gri klorobutil kauçuk tıpalı pp rijit uç başlık kapağı olan ve lateks içermeyen sentetik gri izopren bromobutil kauçuk uç başlıklı 0,5 mL süspansiyon içeren 1 ml'lik BD HYPAK SCF Tip I Borosilikat Camdan yapılmış kullanıma hazır enjektör ve 25G iğne.

Her paket 1, 5 veya 10 adet iğneli kullanıma hazır enjektör içerir

Tüm ticari şekiller piyasada bulunmayabilir.

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

Depolama sırasında, süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektörde beyaz bir tortu ve berrak bir süpernatant gözlemlenebilir.

Aşı kuvvetli bir biçimde çalkalanarak homojen, beyaz bir süspansiyon elde edilmesi sağlanmalıdır.

Tekrar-süspansiyon haline getirilemezse aşığı kullanmayın.

Aşı uygulanmadan önce partikülat madde ve renk bozukluğu bakımından görsel olarak incelenmelidir. Partikülat madde ve/veya fiziksel görünümde değişim olduğu takdirde ürün kullanılmamalıdır.

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller” Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

2022/393

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsat tarihi: 21.07.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ