Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/193/menactra-0-5-ml-im-enjeksiyonluk-cozelti-iceren-
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J07AH04

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

Steril

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, *N meningitidis* A, C, Y ve W-135 serogruplarının neden olduğu invazif meningokokal hastalığa karşı korumak üzere 9 aylıktan 55 yaşına kadar olan kişilerin aktif bağışıklaması için endikedir. Bu aşı, *N meningitidis* serogrup B'den kaynaklanan hastalıklara karşı korunma sağlamaz.

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.

Birincil Aşılama:

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

2 yaşından 55 yaşına kadar ki kişilere ise tek doz uygulanmaktadır.

Rapel Aşılama:
Eğer ilk dozun uygulanmasından itibaren en az 4 yıl geçmişse ve meningokokkal hastalık riski devam ediyorsa 15 yaşından 55 yaşına kadarki kişilere tek bir rapel dozu verilebilir.

Uygulama şekli:

Bu aşı, intramusküler (kas içi) enjeksiyon yoluyla enjekte edilmelidir. İntravenöz, intradermal veya subkütan yoldan uygulanmamalıdır.

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 çocuklarda kullanımı onaylı değildir. Mevcut veriler, üç doz MENACTRA uygulanmış çocukların (2, 4 ve 6 ayda) 9 ve 12 ayda iki doz MENACTRA uygulanmış daha büyük çocuklarla kıyaslandığında; her meningokokal aşı serogrubuna karşı azalmış yanıtları olduğunu göstermiştir.

Geriyatrik popülasyon:

MENACTRA'nın 55 yaşından büyük yetişkinlerdeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Meningokokal kapsüler polisakkarit, difteri toksoidi veya CRM_{197} 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 aşılanmayı takiben oluşabilecek GBS riski pazarlama sonrası geriye dönük kohort çalışmasıyla değerlendirilmiştir.['Pazarlama Sonrası Elde edilen Veriler' bölümüne bakınız].

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

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 aşılara karşı muhtemel bir duyarlılık geçmişinin değerlendirilmesi de dahildir.

Akut anafilaktik veya ciddi alerjik reaksiyonların ortaya çıkması durumunda derhal kullanılmak üzere bir önlem olarak epinefrin enjeksiyonu ve diğer gerekli maddeler ve ekipmanlar el altında bulundurulmalıdır.

MENACTRA, aşılanan herkesi korumayabilir.

MENACTRA, trombositopenisi veya kanama hastalıkları olan kişilerde değerlendirilmemiştir. İntramusküler yoldan uygulanan diğer tüm aşılarda 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 bazı kişilerde MENACTRA'ya karşı verilen bağışıklık yanıtları daha düşük olabilir.

Belli kompleman eksikliği bulanan veya terminal kompleman aktivasyonunu inhibe eden bir tedavi (örneğin eculizumab) alan hastalar, MENACTRA ile aşılama sonrasında antikor geliştirmiş olsalar bile, A, C, W-135 ve Y serogruplarının neden olduğu invaziv hastalıklar da dahil olmak üzere, *N meningitidis*'in neden olduğu invaziv hastalıklara karşı daha yüksek risk taşımaktadırlar.

MENACTRA ile aşılamanın ardından senkop (bayılma) bildirilmiştir. Düşerek yaralanmayı

ve senkop reaksiyonlarını önlemek için gerekli önlemler alınmalıdır.

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

MENACTRA'nın 0,5 mL'lik bir dozu 23 miligramdan daha az sodyum ve 39 miligramdan daha az potasyum içermektedir. Yani aslında "sodyum ve potasyum içermez".

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 immünosüpresif tedaviler aşılara verilen bağışıklık yanıtlarını azaltabilir.

Diğer Aşılarla Eşzamanlı Uygulama

MENACTRA aşısı 18 - 55 ve 11 - 17 yaş aralığındaki kişilere, sırasıyla Typhim Vi® [Typhoid Vi Polisakkarit Aşı] (Tifo) ve Yetişkin Kullanımına Yönelik Adsorbe Tetanoz ve Difteri Toksoidleri (Td) ile eşzamanlı uygulanmıştır.

2 yaşından daha küçük çocuklarda ise MENACTRA aşağıdaki aşılardan biri veya daha fazlası ile birlikte eşzamanlı olarak uygulanmıştır [*Klinik Çalışmalar* ve *İstenmeyen Etkiler* bölümüne bakınız]:

- 7-valanlı Pnömokokal Konjuge Aşı (PCV7) (Difteri CRM_{197} 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).

15 aylıklarda, MENACTRA'nın DTaP (Difteri, Tetanoz, Aselüler Boğmaca) içeren aşılarla eşzamanlı olarak uygulanmasının güvenliliğini ve immünojenisitesini değerlendirebilecek veri mevcut değildir.

MENACTRA ile PCV7 aşısının eşzamanlı olarak uygulanmasının ardından PCV7 aşısındaki bazı serotiplere verilen pnömokokal 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 / Fertilite

MENACTRA ile aşılanmanın 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 Pnömokokal Konjuge Aşı (PCV7, Difteri CRM_{197} Proteini), 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 Pnömokokal Konjuge Aşı (PCV7), Hepatit A Aşısı (HepA)] almıştır [*Klinik Çalışmalar* başlığı altında yer alan *Eşzamanlı Aşı Uygulaması* bölümüne bakınız]. 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 güvenlilik 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 Pnömokokal Konjuge Aşıyı (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 Pnömokokal 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 55 yaşına kadar olan kişiler

MENACTRA aşısının güvenliliği, MENACTRA aşısını alan 2 ila 55 yaşındaki 10.057 katılımcı ve Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit Aşısı olan Menomune–A/C/Y/W-135 aşısını [Menomune–A/C/Y/W-135 aşısı Sanofi Pasteur Inc tarafından üretilmektedir] alan 5.266 katılımcı ile yürütülen sekiz klinik çalışma üzerinden değerlendirilmiştir. Aşı grupları arasında demografik özellikler arasında önemli farklar bulunmamaktadır. MENACTRA aşısı yapılan 2-55 yaş arasındaki kişilerin dağılımı; 2 - 10 yaş arası %24, 11 - 14 yaş arası %16,2; 15-25 yaş arası %40,4 ve 26 - 55 yaş arası %19,4 şeklinde olmuştur. Menomune - A/C/Y/W-135 aşısı yapılan 2-55 yaş arasındaki kişilerin dağılımıysa; 2 - 10 yaş arası %42,3, 11 - 14 yaş arası %9,3; 15-25 yaş arası %30,0 ve 26 - 55 yaş arası %18,5 şeklinde olmuştur. Üç ana güvenlilik çalışması, sırasıyla 2 ila 10 yaşındaki (MENACTRA Aşısı Grubu: N = 1.713; Menomune–A/C/Y/W-135 Aşısı Grubu: N = 1.519), 11 ila 18 yaşındaki (MENACTRA Aşısı grubu: N = 2.270; Menomune–A/C/Y/W-135 Aşısı Grubu: N = 972) ve 18 ila 55 yaşındaki (MENACTRA Aşısı Grubu: N = 1.384; Menomune–A/C/Y/W-135 Aşısı Grubu: N = 1.170) katılımcıları kapsayan randomize, aktif kontrollü denemelerdir. 2 ila 10 yaşındaki toplam 3.232 katılımcı çocuktan %68'inin kaydı Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) merkezlere (MENACTRA Aşısı Grubu: N = 1.164; Menomune–A/C/Y/W-135 Aşısı Grubu: N = 1.031) ve %32'sinin kaydı ise Şili'deki bir merkeze (MENACTRA Aşısı Grubu: N = 549; Menomune–A/C/Y/W-135 Aşısı Grubu: N = 488) yapılmıştır. Şili ve ABD'deki alt popülâsyonların 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 aşısı intramusküler (kas içi) yoldan verilirken, Menomune–A/C/Y/W-135 aşısı ise subkütan (derialtı) yoldan verilmektedir) farklı olmasından dolayı güvenlilik verilerini toplayan çalışma personeli aşıları uygulayan personelden farklıdır.

Rapel Aşı Çalışması

ABD'de yürütülen açık etiketli bir çalışmaya, ilk dozdan 4-6 yıl sonra tek doz MENACTRA aşısı almak üzere 834 kişi kaydedilmiştir. Katılanların medyan yaşı, rapel aşı sırasında 17,1'dir.

Güvenlilik değerlendirmesi

Katılımcılar, her bir aşılama sonrasında 20 veya 30 dakika boyunca çalışmaya bağlı olarak 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 aşılamayı 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 aşılamayı izleyen altı ay boyunca takip edilmiştir. Öntanımsız advers vaka bilgileri, gerçekleştirilen telefon mülakatları veya kliniğe yapılan ara ziyaretler sırasında toplanmıştır. Aşılamayı

izleyen altı aylık süre içinde meydana gelen advers vakalara ilişkin bilgiler, önceden hazırlanan bir telefon mülakat metni vasıtasıyla toplanmıştır.

Yürütülen Tüm Güvenlilik Çalışmaları sırasında Bildirilen Ciddi Advers Vakalar

9 aylık ila 55 yaşındaki kişilerde gözlemlenen Ciddi Advers Vakalar (SAE), aşılamayı izleyen altı aylık bir süre içinde bildirilmiştir. 9 ila 12 aylıkken MENACTRA aşısını alan çocuklarda Ciddi Advers Vakalar (SAE), %2,0 ila %2,5 oranında meydana gelmiştir. 12 aylıkken bir veya daha fazla çocukluk çağı aşısı (MENACTRA aşısı ile eşzamanlı olarak uygulanmayan) alan katılımcılarda Ciddi Advers Vakalar (SAE), alınan aşının tipine ve sayısına bağlı olarak %1,6 ila %3,6 oranında meydana gelmiştir. 2 ila 10 yaşındaki çocuklarda MENACTRA aşısının 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. 11 ila 18 yaşındaki ergenlerde ve 18 ila 55 yaşındaki yetişkinlerde MENACTRA aşısının ardından gözlemlenen Ciddi Advers Vakalar (SAE) %1,0 oranında, Menomune–A/C/Y/W-135 aşısının ardından gözlemlenen Ciddi Advers Vakalar (SAE) ise %1,3 oranında gerçekleşmiştir. MENACTRA aşısı ile rapel aşılamanın ardından ise ergenlerde ve yetişkinlerde gözlemlenen Ciddi Advers Vakalar (SAE) %1,3 oranında gerçekleşmiştir.

Yürütülen birincil güvenlilik çalışmaları sırasında bildirilen öntanımlı advers vakalar

9 aylık ve 12 aylık çocuklarda aşılanmayı izleyen 7 gün içinde en sık bildirilen öntanımlı enjeksiyon bölgesi ve sistemik advers reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde hassasiyet ve huysuzluktur.
2 ila 10 yaşındaki 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.
11 ila 18 yaşındaki ergenlerde ve 18 ila 55 yaşındaki yetişkinlerde bir tek doz enjeksiyonun ardından en sık bildirilen öntanımlı enjeksiyon bölgesi ve sistemik advers reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı ve yorgunluktur. Yetişkinlerde bildirilen kızarıklık haricinde, MENACTRA ile aşılama sonrasında gözlemlenen enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, Menomune–A/C/Y/W-135 ile aşılama sonrasında gözlemlenenlere göre daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir.

Advers reaksiyonlar aşağıdaki kural kullanılarak sıklık derecelerini belirten başlıklar altında sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<u>9 ila 12 aylık çocuklar</u>

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah kaybı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyku saatleri dışında kendini uykulu hissetme

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Kusma

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

2 yaşından 10 yaşına kadarki çocuklar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: İştahsızlık

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Uyku saatleri dışında kendini uykulu hissetme

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal

Yaygın: Kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Artralji

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Yaygın: Ateş

11 ila 18 Yaşındaki Ergenler

Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları

Çok yaygın: İştahsızlık

Sinir Sistemi Hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal Hastalıklar

Çok yaygın: İshal

Yaygın: Kusma

Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Kas-İskelet ve Bağ Dokusu Hastalıkları

Çok Yaygın: Artralji

Genel Hastalıklar ve Enjeksiyon Bölgesinde Görülen Yan Etkiler

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, indürasyon, kızarıklık ve şişme, yorgunluk, kırıklık

Yaygın: Üşüme, ateş

<u>18 ila 55 Yaşındaki Yetişkinler</u>

Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları

Çok yaygın: İştahsızlık

Sinir Sistemi Hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal Hastalıklar

Çok yaygın: İshal

Yaygın: Kusma

Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Kas-İskelet ve Bağ Dokusu Hastalıkları

Çok Yaygın: Artralji

Genel Hastalıklar ve Enjeksiyon Bölgesinde Görülen Yan Etkiler

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, indürasyon, kızarıklık ve şişme, yorgunluk, kırıklık

Yaygın: Üşüme, ateş

Bir Rapel Aşı Çalışmasındaki Ön Tanımlı Advers Olaylar

Yürütülen çalışmanın tasarımına ilişkin tanım ve katılımcı sayısı için ilgili bölüme bakınız [*Klinik Denemelerden Elde Edilen Deneyim* başlığı altında yer alan *Rapel Aşı Çalışması* bölümüne bakınız]. Aşılamadan sonraki 7 gün içindeki en yaygın ön tanımlı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve sistemik reaksiyonlar, sırasıyla ağrı (%60,2) ve miyalji (%42,8) olmuştur. Ön tanımlı enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve sistemik reaksiyonların genel oranları, ergenlerde ve yetişkinlerde tek doz MENACTRA uygulanmasından sonra gözlemlerle benzer olmuştur. Ön tanımlı reaksiyonların çoğunluğu 1. veya 2. derece olmuş ve 3 gün içinde geçmiştir.

Eşzamanlı aşı çalışmaları sırasında 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 aşıyı [Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık ve Suçiçeği Canlı Virüs Aşısı (MMRV), 7-valanlı Pnömokokal Konjuge Aşı (PCV7) ve Hepatit A Aşısı (HepA)] almak üzere birincil güvenlilik 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 Pnömokokal 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].

Adsorbe Tetanoz ve Difteri Toksoidi Aşısıyla Birlikte MENACTRA Verildiğinde Bildirilen Öntanımlı Enjeksiyon Bölgesi ve Sistemik Reaksiyonlar

MENACTRA aşısının Sanofi Pasteur Inc tarafından üretilen Adsorbe Tetanoz ve Difteri Toksoidi (Td) Aşısı ile birlikte verilmesinin ardından bildirilen lokal ve sistemik reaksiyonların oranları, yürütülen bir klinik çalışma sırasında kıyaslanmıştır [yürütülen bu çalışmanın tanımı için *İlaç Etkileşimleri* ve *Eşzamanlı Aşı Uygulaması* bölümlerine bakınız]. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, MENACTRA aşılaması sonrasına kıyasla Td aşılaması sonrasında daha fazla sıklıkla (%71'e karşı %53 oranında) bildirilmiştir. Bildirilen sistemik advers vakaların genel oranı, Td aşısından 28 gün sonra uygulanan MENACTRA aşısına kıyasla MENACTRA ve Td aşıları eşzamanlı olarak verildiğinde daha yüksektir (%59'a karşı %36 oranında). Her iki grupta da en yaygın reaksiyonlar baş ağrısı (MENACTRA aşısı + Td aşısı için %36; Td aşısı + Plasebo için %34; tek başına MENACTRA aşısı için %22 oranında) ve yorgunluktur (MENACTRA aşısı + Td aşısı için %32; Td aşısı + Plasebo için %29; tek başına MENACTRA aşısı için %17 oranında). 40,0º C ve üzeri (≥ 40,0º C) ateş vakası ise tüm gruplarda ≤ %0,5 oranında ortaya çıkmıştır.

Tifo Vi Polisakkarit Aşısıyla Birlikte MENACTRA Verildiğinde Bildirilen Öntanımlı Enjeksiyon Bölgesi ve Sistemik Reaksiyonlar

MENACTRA aşısının Sanofi Pasteur SA tarafından üretilen Tifo Vi Polisakkarit Aşısı ile birlikte verilmesinin ardından bildirilen lokal ve sistemik reaksiyonların oranları, yürütülen bir klinik çalışma sırasında kıyaslanmıştır [eşzamanlı olarak uygulanan aşıların, çalışma tasarımının ve katılımcı sayısının bir tanımı için *İlaç Etkileşimleri* ve *Eşzamanlı Aşı Uygulaması* bölümlerine bakınız]. MENACTRA aşılaması sonrasına kıyasla Tifo aşılaması sonrasında daha fazla sayıda katılımcı ağrı (Tifo aşısı + Plasebo için bildirilen %76'ya karşı MENACTRA aşısı + Tifo aşısı için bildirilen %47) yaşamıştır. Her iki grupta da enjeksiyon bölgelerinde gözlemlenen öntanımlı lokal reaksiyonların çoğu (%70 – %77) 1. Derece olarak bildirilmiştir ve aşılamayı izleyen 3 gün içinde düzelmiştir. Her iki grupta da en yaygın sistemik reaksiyonlar baş ağrısı (MENACTRA aşısı + Tifo aşısı için %41; Tifo aşısı + Plasebo için %42;

tek başına MENACTRA aşısı için %33 oranında) ve yorgunluktur (MENACTRA aşısı + Tifo aşısı için %38; Tifo aşısı + Plasebo için %35; tek başına MENACTRA aşısı için %27 oranında). 40,0º C ve üzeri (≥ 40,0º C) ateş ve nöbet vakaları ise her iki grupta da bildirilmemiştir.

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.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor:
Lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor:
Anafilaksi/anafilaktik reaksiyon, hırıltılı solunum, nefes alma zorluğu, üst solunum yolunda şişme, ürtiker, eritem, pruritus, hipotansiyon gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor:
Guillain-Barré sendromu, parestezi, vazovagal senkop, baş dönmesi, konvülziyon, yüz felci, akut dissemine ensefalomyelit ve transvers miyelit

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları
Bilinmiyor:
Miyalji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor:
Büyük enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, enjeksiyonun yapıldığı kolda ileri derecede şişlik (enjeksiyon bölgesinde eritem, ısınma, hassasiyet veya ağrı ile ilişkili olabilir)

Pazarlama Sonrası Güvenlilik Çalışması

1.431.906'sı (%15) MENACTRA aşısı uygulanan, 11 ile 18 yaş arası 9.578.688 kişinin sağlık talepleri veritabanı kullanılarak gerçekleştirilen bir ABD retrospektif kohort çalışmasında MENACTRA aşısı sonrasında GBS riski değerlendirilmiştir. Hasta tabelasıyla doğrulanmış 72 GBS vakasının hiçbirinde, semptom başlangıcından önceki 42 gün içinde MENACTRA aşısı uygulanmamıştır. Ayrıca, 129 potansiyel GBS vakası hasta tabelası bilgisi bulunmaması veya eksik olması nedeniyle doğrulanamamış veya hariç tutulamamıştır. Eksik verilerin dikkate alındığı bir analizde, atfedilebilir GBS riski tahminleri, aşılamayı izleyen 6 haftalık periyotta 1.000.000 aşı uygulanan kişi başına düşen 0 ila 5 ek GBS vakası aralığında olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Geçerli değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Meningokokal aşılar

ATC kodu: J07AH08

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 etkililik:

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

9 ila 12 aylık çocuklara uygulanan iki doz aşının ardından ve 2 yaşından 10 yaşına kadar olan çocuklara uygulanan bir doz aşının ardından aşılamaya verilen yanıt, serogrupların her biri için 1:8 (1'e 8 oranında) veya üzerinde bir SBA-H antikor titresine sahip deneklerin oranı üzerinden değerlendirilmiştir. 11 ile 55 yaş arasındaki kişilerde, tek doz aşıyla aşılanma yanıtı SBA-BR ölçümüyle her serogruba karşı bakterisidal antikorda 4 kat veya daha yüksek artış gösteren deneklerin oranıyla değerlendirilmiştir. 2 ila 55 yaşındaki kişilerde tek bir dozdan sonra aşı etkililiği, ABD'de ruhsatlı bir meningokokal polisakkarit aşı olan Menomune - A/C/Y/W-135 ile immünolojik eşdeğerliğin SBA değerlendirmesine göre gösterilmesiyle ortaya konulmuştur.

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 aşılamadan 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 aşılamayı izleyen 30. Günde elde edilen bakterisid antikor yanıtları[a]

		Aşılamalar 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	≥ 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	≥ 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	≥ 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	≥ 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 = Aşılamayı 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 ≥ 1:8 seviyesindeyken, C, Y ve W-135 serogruplarına karşı SBA-H titresi ≥ 1:8 seviyesinde olan katılımcıların oranı %0 – 2 [50 ila 51 kişide N= 0 ila 1] aralığındadır. Uygulanan ikinci dozun ardından SBA-H titresi ≥ 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 ≥ 1:8 seviyesinde bir SBA-H titresi elde etmiştir.

2 ila 55 Yaşındaki Kişiler

İmmünojenisite, çocukların (2 ila 10 yaşındaki), ergenlerin (11 ila 18 yaşındaki) ve yetişkinlerin (18 ila 55 yaşındaki) dâhil edildiği, ABD'de yürütülen, randomize, çok merkezli, aktif kontrollü üç kıyaslamalı klinik deneme üzerinden değerlendirilmiştir. Buna göre katılımcılar, MENACTRA aşısının (N = 2.526) veya Menomune–A/C/Y/W-135 aşısının (N = 2.317) bir dozunu almıştır. Üzerinde çalışılan tüm yaş gruplarından aşılama öncesinde ve aşılamadan yaklaşık 28 gün sonra serumlar alınmıştır [Güvenlilik değerlendirmeleri için körleme prosedürleri *İstenmeyen Etkiler* bölümünde tanımlanmıştır].

Yürütülen denemelerin her birindeki aşı grupları arasında, immünojenisite altkümeleri arasında veya çalışma genel popülâsyonu içinde demografik özellikler açısından önemli farklılıklar bulunmamaktadır. 2 ila 10 yaşındaki çocukları kapsayan çalışmadaki katılımcıların medyan yaşı 3'tür ve katılımcıların %95'i söz konusu çalışmayı tamamlamıştır. Ergenleri kapsayan çalışmada her iki aşı grubundaki katılımcıların medyan yaşı 14'tür ve katılımcıların %99'u söz konusu çalışmayı tamamlamıştır. Yetişkinleri kapsayan çalışmada her iki aşı grubundaki katılımcıların medyan yaşı ise 24'tür ve katılımcıların %94'ü söz konusu çalışmayı tamamlamıştır.

2 Yaşından 10 Yaşına Kadar Olan Çocuklarda İmmünojenisite

Çalışmaya dahil edilen 2 yaşından 10 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 aşılamayı izleyen 28 gün sonra MENACTRA'ya ve Grup A, C, Y ve W-135 Kombine Meningokokal Polisakkarit aşısına verilen bakterisid antikor yanıtlarının[a] kıyaslanması

		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	
Sero grup			**(%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 = Aşılamayı 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 ≥ 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 ≥ 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.

11 ila 18 Yaşındaki Ergenlerde İmmünojenisite

11 ila 18 yaşındaki toplam 881 ergen üzerinde yürütülen kıyaslamalı klinik denemeden elde edilen veriler, MENACTRA aşısına ve Menomune–A/C/Y/W-135 aşısına verilen bağışıklık yanıtlarının dört serogrubun tamamında benzer olduğunu göstermektedir (Çizelge 3).

Saptanamayacak miktarda aşılama öncesi titrelere (yani Gün 0'da 1:8'den daha az SBA-BR titreleri) sahip katılımcılardaki serokonversiyon oranları (28. Günde SBA-BR titrelerinde ≥ 4 misli bir artış elde edilen katılımcı oranları olarak tanımlanmıştır), MENACTRA aşısı ve Menomune–A/C/Y/W-135 aşısı alıcılarında benzerdir. MENACTRA aşısı alanlarda serokonversiyon oranları, Serogrup A için %100 (n = 81/81), Serogrup C için %99 (n = 153/155), Serogrup Y için %98 (n = 60/61) ve Serogrup W-135 için %99 (n = 161/164) olarak gerçekleşmiştir. Menomune–A/C/Y/W-135 aşısı alanlarda serokonversiyon oranları ise Serogrup A için %100 (n = 93/93), Serogrup C için %99 (n = 151/152), Serogrup Y için %100 (n = 47/47) ve Serogrup W-135 için %99 (n = 138/139) olarak gerçekleşmiştir.

18 ila 55 Yaşındaki Yetişkinlerde İmmünojenisite

18 ila 55 yaşındaki toplam 2.554 yetişkin üzerinde yürütülen kıyaslamalı klinik denemeden elde edilen veriler, MENACTRA aşısına ve Menomune–A/C/Y/W-135 aşısına verilen bağışıklık yanıtlarının dört serogrubun tamamında benzer olduğunu göstermektedir (Çizelge 3).

Saptanamayacak miktarda aşılama öncesi titrelere (yani Gün 0'da 1:8'den daha az SBA-BR titreleri) sahip katılımcılardaki serokonversiyon oranları (28. Günde SBA-BR titrelerinde ≥ 4 misli bir artış elde edilen katılımcı oranları olarak tanımlanmıştır), MENACTRA aşısı ve Menomune–A/C/Y/W-135 aşısı alıcılarında benzerdir. MENACTRA aşısı alanlarda serokonversiyon oranları, Serogrup A için %100 (n = 156/156), Serogrup C için %99 (n = 343/345), Serogrup Y için %91 (n = 253/279) ve Serogrup W-135 için %97 (n = 360/373) olarak gerçekleşmiştir. Menomune–A/C/Y/W-135 aşısı alanlarda serokonversiyon oranları ise Serogrup A için %99 (n = 143/144), Serogrup C için %98 (n = 297/304), Serogrup Y için %97 (n = 221/228) ve Serogrup W-135 için %99 (n = 325/328) olarak gerçekleşmiştir.

Tablo 3: 11 ila 18 Yaşındaki ve 18 ila 55 Yaşındaki Katılımcılarda Aşılamayı İzleyen 28 Gün Sonra MENACTRA Aşısına ve Menomune–A/C/Y/W-135 Aşısına Verilen Bakterisit Antikor Yanıtlarının[a] Kıyaslanması

		11 ila 18 Yaşındaki Katılımcılar				18 ila 55 Yaşındaki Katılımcılar			
		MENACTRA Aşısı		Menomune–A/C/Y/W-135 Aşısı		MENACTRA Aşısı		Menomune–A/C/Y/W-135 Aşısı	
		N[b] = 423		N[b] = 423		N[b] = 1.280		N[b] = 1.098	
Serogrup			**(%95'lik Güven Aralığı)[c]**		**(%95'lik Güven Aralığı)[c]**		**(%95'lik Güven Aralığı)[c]**		**(%95'lik Güven Aralığı)[c]**
A	≥ % 4 misli artış[d]	92,7	(89,8; 95,0)	92,4	(89,5; 94,8)	80,5	(78,2; 82,6)	84,6	(82,3; 86,7)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	5.483	(4.920; 6.111)	3.246	(2.910; 3.620)	3.897	(3.647; 4.164)	4.114	(3.832; 4.417)
C	≥ % 4 misli artış [d]	91,7	(88,7; 94,2)	88,7	(85,2; 91,5)	88,5	(86,6; 90,2)	89,7	(87,8; 91,4)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	1.924	(1.662; 2.228)	1.639	(1.406; 1.911)	3.231	(2.955; 3.533)	3.469	(3.148; 3.823)
Y	≥ % 4 misli artış [d]	81,8	(77,8; 85,4)	80,1	(76,0; 83,8)	73,5	(71,0; 75,9)	79,4	(76,9; 81,8)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	1.322	(1.162; 1.505)	1.228	(1.088; 1.386)	1.750	(1.597; 1.918)	2.449	(2.237; 2.680)
W-135	≥ % 4 misli artış [d]	96,7	(94,5; 98,2)	95,3	(92,8; 97,1)	89,4	(87,6; 91,0)	94,4	(92,8; 95,6)
	Geometrik Ortalama Titre (GMT)	1.407	(1.232; 1.607)	1.545	(1.384; 1.725)	1.271	(1.172; 1.378)	1.871	(1.723; 2.032)

[a]Yavru tavşan komplementi (SBA-BR) içeren Serum Bakterisit Tahlili
[b]N = Aşılamayı 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]MENACTRA aşısının immünojenisitesi, Menomune–A/C/Y/W-135 aşısınınkinden daha düşük değildir. İki aşı arasındaki eşdeğerlilik (veya daha düşük olmama durumu), %10'luk bir eşdeğerlilik (daha düşük olmama) marjı ve 0,05'lik bir tek yanlı Tip I hata oranı kullanmak suretiyle Neisseria meningitidis A, C, Y ve W-135 serogrupları için SBA-BR titrelerinde 4 misli veya daha fazla bir artış elde eden katılımcıların oranı üzerinden değerlendirilmiştir.

Rapel Aşı sonrası Ergenlerde ve Yetişkinlerde İmmünojenisite

Yürütülen çalışmanın tasarımına ilişkin bir tanım ve katılımcı sayısı için ilgili bölüme bakınız [*Klinik Denemelerden Elde Edilen Deneyim* başlığı altında yer alan *Rapel Aşı Çalışması* bölümüne bakınız].Yeniden aşılama öncesinde, SBA-H titresi ≥1:8 olan denek oranı (n=781) A, C, Y ve W-135 Serogrupları için sırasıyla %64,5; %44,2; %38,7 ve %68,5 olmuştur. 6.

günde SBA-H yanıtları değerlendirilen çalışma alt kümesi katılımcılarından (n=112) SBA-H titresinde A, C, Y ve W-135 Serogrupları için ≥4 kat artış olanlar sırasıyla %86,6; %91,1; %94,6 ve %92,0 olmuştur. 28. günde SBA-H titresinde ≥4 katı olan katılımcıların (n=781) oranı A, C, Y ve W-135 Serogrupları için sırasıyla %95,0; %95,3; %97,1 ve %96 olmuştur. 28. günde SBA-H titresi ≥1:8 olan katılımcılar her grup için >%99 olmuştur.

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 Pnömokokal 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 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.

Td

Çift kör, randomize ve kontrollü bir çalışmada, 11 ile 17 yaş arasındaki 1021 katılımcıya eşzamanlı olarak Td ve MENACTRA aşısı (N=509) veya Td'nin bir ay ardından MENACTRA aşısı (N=512) uygulanmıştır. Her bir aşılama için yaklaşık 28 gün sonra serumlar alınmıştır. MENACTRA aşısı Td ile eşzamanlı olarak verildiğinde C,Y ve W-135 meningokokal serogruplarına karşı SBA-BR titresinde 4 katı veya üzerinde artış görülmesi (%86-96), MENACTRA aşısının Td'den bir ay sonra verildiğinde görülen orandan (%65-91) yüksek olmuştur. Anti-tetanoz ve anti-difteri antikor yanıtları iki çalışmada benzer olmuştur.

Typhim Vi

Çift kör, randomize ve kontrollü bir çalışmada, 18 ile 55 yaş arasındaki 945 katılımcıya eşzamanlı olarak Typhim Vi ve MENACTRA aşısı (N=469) veya Typhim Vi'nin bir ay ardından MENACTRA aşısı (N=476) uygulanmıştır. Her bir aşılama için yaklaşık 28 gün sonra serumlar alınmıştır. MENACTRA aşısı ve Typhim Vi aşısı bileşenlerine karşı antikor yanıtları iki çalışma grubunda benzer olmuştur.

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 sütten 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 sütten 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 aşılarla 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 klorobütil 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.

Enjekte edilebilir tüm aşılarda 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:7
34394 Levent – Şişli / ISTANBUL
Tel : 0 212 339 10 00
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

-