

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

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 (taşıyıcı protein tetanoz toksoid olan kovalent olarak bağlanmış purifiye kapsüler polisakkaritlerin dondurulup kurutulması ile hazırlanmıştır)

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Bir doz sulandırılmış aşı (0.5 mL) içerisinde;

<i>Neisseria meningitidis</i> serogrup A polisakkariti ¹	5 mikrogram
<i>Neisseria meningitidis</i> serogrup C polisakkariti ¹	5 mikrogram
<i>Neisseria meningitidis</i> serogrup W-135 polisakkariti ¹	5 mikrogram
<i>Neisseria meningitidis</i> serogrup Y polisakkariti ¹	5 mikrogram

¹tetanoz toksoid taşıyıcı proteine konjuge 44 mikrogram

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 4,5 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk solüsyon için toz ve çözücü.

Toz veya kek beyaz renktedir. Çözücü berrak ve renksizdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

6 haftalıktan itibaren bireylerin, *Neisseria meningitidis* A, C, W-135 ve Y serogruplarının sebep olduğu invaziv meningokokal hastalığa karşı aktif bağışıklanmasında endikedir (bkz. bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

Yaş Grubu	Primer bağışıklama	Rapel doz
6 haftalıktan büyük 6 aylıktan küçük bebekler*	Her biri 0.5 mL olan toplam 2 doz uygulanmalıdır. İlk doz 6 haftalıktan itibaren verilir. Dozlar arasında 2 ay aralık bırakılarak yapılmalıdır.	12 aylıkken yapılmalıdır.
Daha önce aşılanmamış 6 aydan büyük 12 aylıktan küçük bebekler**	6 aylıktan itibaren verilen 0.5 mL'lik tek doz.	12 aylıkken primer doz ile arasında en az 2 ay aralık bırakılarak yapılmalıdır.
12 aydan itibaren çocuklar, adölesanlar ve yetişkinler**	0.5 mL'lik tek doz	Rutin olarak uygulanmaz.

* Detaylı bilgi için 5.1 bölümüne bakınız.

** Bazı durumlarda ek bir NİMENRİX primer dozu veya rapel dozu uygulanması düşünülebilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

NİMENRİX ile aşılamaı takiben uzun dönem antikor persistans verileri aşılamaı sonraki 10 yıla kadar mevcuttur (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1)

NİMENRİX, primer aşılamaı NİMENRİX veya konjuge veya polisakkarit meningokokal aşı ile yapılmış bireylerde rapel doz olarak uygulanabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

NİMENRİX, mevcut resmi talimatlara uygun şekilde kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

NİMENRİX sadece intramüsküler enjeksiyon içindir.

1 yaşıı altındaki bebeklerde aşının uyluğun anterolateral bölümüne uygulanması önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5). 1 yaşıııdan büyük bireylerde aşı uyluğun anterolateral bölümüne veya deltoid kasa uygulanabilir.

Aşının uygulama öncesi sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Anatomik veya fonksiyonel aspleniye (örneğin orak hücre hastalığı gibi) bağılı olarak meningokokal enfeksiyonuna yatkınlığa sebep olan altta yatan hastalıklara sahip bireyler en az bir doz NİMENRİX alabilir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.1)

Böbrek/Karaciğer Yetmezliğı:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

NİMENRİX, 6 haftadan büyük bireylerde kullanılır.

NİMENRİX'in 6 haftadan küçük çocuklarda kullanımına ilişkin güvenlik ve etkililik verisi mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

Herhangi bir ek bilgi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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 enjektörlü aşılarla olduğu gibi aşının uygulaması sonrasında nadir anafilaktik olay ortaya çıkması ihtimaline karşı gerekli tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Ortaya çıkan hastalık

Diğer aşılarla olduğu gibi akut ciddi ateşli hastalığı olan bireylerde NİMENRİX uygulaması ertelenmelidir. Soğuk algınlığı gibi minör bir enfeksiyon varlığı aşılanmanın ertelenmesine sebep olmamalıdır.

Senkop

Özellikle adolesanlarda olmak üzere 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 ekstremiteler hareketleri gibi çeşitli nörolojik bulgular eşlik edebilir. Bayılmaya bağlı yaralanmalardan kaçınmak için gerekli önlemlerin hazır olması önemlidir.

Trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları

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

İmmün yetmezliği

İmmün sistemi baskılayan tedavi alan veya immün yetmezliği olan hastalarda, yeterli bir immün yanıt ortaya çıkmayabilir.

Ailesel kompleman eksikliği olan kişiler (örneğin, C5 veya C3 eksikliği) ve terminal kompleman aktivasyonunu inhibe eden tedavileri (örneğin, ekulizumab) alan kişiler; NİMENRİX ile aşılama sonrası antikor geliştirebilirler bile *Neisseria meningitidis* A, C, W-135 ve Y gruplarının neden olduğu invaziv hastalık için yüksek risk altındadırlar.

Meningokokkal hastalığa karşı koruma

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.

Daha önceki polisakkarit meningokokal aşılamaının etkisi

Daha önce bir polisakkarit meningokok aşısıyla ve 30-42 ay sonra NİMENRİX ile aşılanan olguların tavşan komplemanı kullanan bir serum bakterisid yöntemiyle (rSBA) ölçülen Geometrik Ortalama Titreleleri (GMT), önceki 10 yıl içinde herhangi bir meningokokal aşısı yapılmamış olan olgulardan daha düşüktür (bkz. bölüm 5.1). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

Aşılamadan önce anti-tetanoz antikor verilmesinin etkisi

NİMENRİX'in yaşamın ikinci yılında difteri ve tetanoz toksikoidi, aselüler pertusis, inaktif poliovirüsü (1, 2 ve 3), hepatit B yüzey antijeni ve tetanoz toksikoidine konjuge *Haemophilus influenzae* tip b poliribosil riboz fosfat (DTaP-HBV-IPV/Hib) içeren bir aşıyla sıralı olarak veya eşzamanlı olarak uygulanmasının güvenliliği ve immünojenitesi değerlendirilmiştir. NİMENRİX'in DTaP-HBV-IPV/Hib aşısından 1 ay sonra uygulanması eş zamanlı uygulanmasına kıyasla A, C ve W-135 gruplarına karşı daha düşük rSBA GMT'leriyle sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.5). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

6 aylık-12 aylık bebeklerde bağışıklık cevabı

6'ncı ayda uygulanan tek doz 2, 4 ve 6'ncı aylarda uygulanan 3 doz ile karşılaştırıldığında W-135 ve Y gruplarına karşı daha düşük insan komplemanı serum bakterisidal test (hSBA) titreleleri ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

6-12 ay arasında bir bebek, özellikle W-135 ve/veya Y gruplarına maruz kalma nedeniyle invaziv meningokok hastalık riski altında ise, 2 aylık bir aralıktan sonra ikinci bir NİMENRİX dozunun uygulanması düşünülebilir.

12-14 ay arası bebeklerde bağışıklık cevabı

12-14 aylık bebeklerde, 1 doz NİMENRİX uygulamasından 1 ay sonra ve iki aylık aralıkla iki doz NİMENRİX uygulandıktan 1 ay sonra; A, C, W-135 ve Y serogruplarına karşı rSBA titreleri benzerdir.

Tek doz, iki ay aralıkla uygulanan iki dozla karşılaştırıldığında, W-135 ve Y gruplarına karşı daha düşük hSBA titreleri ile ilişkilendirilmiştir. Bir veya iki dozdan sonra A ve C gruplarına karşı da benzer yanıtlar gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 5.1). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Bir bebek, özellikle W-135 ve/veya Y gruplarına maruz kalma nedeniyle invaziv meningokok hastalık riski altında ise, 2 aylık bir aralıktan sonra ikinci bir NİMENRİX dozunun uygulanması düşünülebilir. 12-23 aylık çocuklarda, ilk doz NİMENRİX'den sonra A veya C gruplarına karşı antikorun azalması ile ilgili olarak, Serum bakterisid antikor titrelerinin persistansı bölümüne bakınız.

Serum bakterisid antikor titrelerinin persistansı

NİMENRİX uygulamasını takiben, testlerde hSBA kullanıldığında, grup A'ya karşı serum bakterisid antikor titrelerinin azaldığı gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte; özellikle grup A'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 düşünülebilir.

A, C, W-135 ve Y grupları için zamanla antikor titrelerinde bir düşüş gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemekle birlikte, bebeklik çağına aşılanmış olan ve A, C, W-135 veya Y gruplarından kaynaklanan meningokokal hastalığa maruz kalma riski yüksek olan bireylerde bir rapel doz uygulanması düşünülebilir (bkz. bölüm 5.1).

NİMENRİX'in anti-tetanoz antikoru konsantrasyonları üzerindeki etkisi

Her ne kadar NİMENRİX ile aşılama sonrası anti-tetanoz toksoidi (TT) antikoru konsantrasyonlarında bir artış gözlenmiş olsada, NİMENRİX tetanoz aşısı yerine kullanılmaz.

NİMENRİX'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.

Takip edilebilirlik

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

1 yaş altı bebeklerde, NİMENRİX kombine DTaP-HBV-IPV/Hib aşıları ve 10 valanlı pnömokokal konjuge aşısı ile eşzamanlı olarak verilebilir.

NİMENRİX 1 yaş ve üstü bireylerde aşağıdaki aşılarından 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 ve 13-valanlı konjuge pnömokokal aşısı ile eş zamanlı olarak verilebilir.

9 ila 25 yaş arasındaki bireylerde NİMENRİX, insan papillom virüsü bivalan [Tip 16 ve 18] aşısı, rekombinant (HPV2) ile eş zamanlı olarak uygulanabilir.

Mümkün olduğu durumlarda, NİMENRİX ve DTaP-HBV-IPV/Hib aşısı gibi tetanoz toksoid (TT) içeren bir 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 proteinine konjuge 18C) için daha düşük Geometrik Ortalama Antikor Konsantrasyonları (GMCs) ve Opsono Fagositik Test (OPA) antikor Geometrik Ortalama Titreleleri (GMT) gözlenmiştir. Bu bulgunun klinik anlamı bilinmemektedir. Eşzamanlı uygulamanın diğer dokuz pnömokokal serotip üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır.

9 ila 25 yaş arasındaki bireylerde, kombine tetanoz toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler pertusis aşısı, adsorbe (Tdap) birlikte uygulandıktan bir ay sonra, her bir pertusis antijeninde (pertusis toksoidi [PT], filamentöz hemaglutininde [FHA] ve pertaktinde [PRN]) daha düşük GMCs gözlemlenmiştir. Bireylerin %98'inden fazlası, veri kesme eşiklerinin üzerinde anti-PT, FHA veya PRN konsantrasyonlarına sahip olmuştur. Bu gözlemlerin klinik önemi bilinmemektedir. Birlikte uygulanmanın NİMENRİX'e veya Tdap'ta bulunan tetanoz veya difteri antijenlerine karşı bağışıklık yanıtları üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Eğer NİMENRİX başka bir enjektör 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 (bkz. bölüm 5.3). 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 fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

NİMENRİX'in insan sütünden de atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

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

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar, NİMENRİX'in insanların üreme yeteneği/fertilite üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak zararlı bir etkisinin olduğunu göstermemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

NİMENRİX'in güvenliliği iki klinik çalışma verileri baz alınarak aşağıda sunulmuştur. Buna göre;

- Bir doz NİMENRİX ile aşılanmış 9.621 gönüllüde yürütülen birleştirilmiş bir analizi temel alır. Bu birleştirilmiş analiz 12-23 ay arası 3.079 bebek, 2-5 yaş arası 909 çocuk, 6-10 yaş arası 990 çocuk, 11-17 yaş arası 2,317 ergen ve 18-55 yaş arası 2,326 yetişkini içerir.
- İlk doz sırasında 6 ila 12 haftalık olan bebeklerde yapılan bir çalışma (MenACWY-TT-083 çalışması) verilerine göre, 2 veya 3 dozluk bir primer seri NİMENRİX uygulanan 1,052 kişiye en az bir doz ve 1,008'ine yaklaşık 12 aylık olduklarında bir rapel doz uygulanmıştır.

Güvenlilik verileri de tek doz NİMENRİX'in uygulandığı 56 yaş ve üzeri 274 kişinin dahil edildiği ayrı bir çalışma ile değerlendirilmiştir.

Lokal ve genel advers reaksiyonlar

İki ay aralıklarla verilen 2 doz NİMENRİX alan 6-12 haftalık ve 12-14 aylık yaş gruplarında, birinci ve ikinci dozlar benzer lokal ve sistemik reaktojenite ile ilişkilendirildi.

NİMENRİX veya diğer konjuge ya da polisakkarit meningokok aşılılarıyla primer aşılama sonrası 12 ay ila 30 yaş arasındaki bireylere uygulanan rapel NİMENRİX dozu ile gözlemlenen lokal ve genel advers reaksiyon profili, NİMENRİX ile primer aşılama sonrası gözlemlenen lokal ve genel advers reaksiyon profiline benzerdir (Kusma, mide bulantısı ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar hariç) ve bu advers reaksiyonlar 6 yaş ve üzerindeki bireylerde çok yaygın olarak sınıflandırılmıştır.

Aşağıda listelenen yan etkiler 6 haftalıktan 55 yaş arası deneklerin dahil olduğu pazarlama sonrası çalışmalarda raporlanmıştır. 55 yaşından büyük deneklerde bildirilen yan etkiler daha genç yetişkinlerde gözlemlenenler ile benzerdir.

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

Çok yaygın:	($\geq 1/10$)
Yaygın:	($\geq 1/100$, ila $< 1/10$)
Yaygın olmayan:	($\geq 1/1000$, ila $< 1/100$)
Seyrek:	($\geq 1/10000$, ila $< 1/1000$)
Çok seyrek:	($\leq 1/10000$)
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Kan ve Lenfatik sistem hastalıkları

Bilinmiyor: Lenfadenopati

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: İrritabilite

Yaygın olmayan: Uykusuzluk, ağlama

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Hipoestezi, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, kusma ve bulantı*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü**

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji, ekstremitelerde ağrı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde hematoma*

Yaygın olmayan: Halsizlik, enjeksiyon bölgesinde sertleşme, kaşıntı, sıcaklık, anestezi

Bilinmiyor***: Enjeksiyon bölgesinde geniş ekstremitte şişmesi, sıklıkla eritem ile ilişkili, bazı durumlarda komşu eklemi tutan, enjeksiyonun yapıldığı tüm uzuvda şişlik

* Bulantı ve enjeksiyon bölgesi hematomu bebeklerde yaygın olmayan bir sıklıkta ortaya çıktı

**Döküntü bebeklerde yaygın bir sıklıkta ortaya çıktı.

*** Pazarlama sonrası veriler

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

Hiçbir doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Bakteriyel aşılar, Meningokok aşıları

ATC kodu: J07AH08

Etki Mekanizması

Anti-kapsüler meningokokal antikorlar, kompleman aracılığıyla bakterileri öldürerek meningokokal hastalığa karşı korurlar. rSBA ya da hSBA kullanılarak yapılan testlerle ölçüldüğünde, NİMENRİX, *Neisseria meningitidis* A, C, W-135 ve Y serogruplarının kapsüler polisakkaritlerine karşı bakterisid antikorların üretimini indüklemektedir.

Bebeklerde immünojenite

MenACWY-TT-083’de, ilk doz 6-12 haftalıkken, ikinci doz 2 aylık bir süre sonrasında ve üçüncü doz (rapel) yaklaşık 12 aylıkken verilmiştir. DTaP-HBV-IPV/Hib aşılı ve 10 valanlı pnömokok konjuge aşısı birlikte uygulanmıştır. NİMENRİX dört meningokokal grubuna karşı SBA ve hSBA titreleri sağlamıştır (bkz tablo 1). İkinci dozdan bir ay sonra rSBA titreleri ≥ 8 olarak değerlendirildiğinde, NİMENRİX, grup C’ye karşı ruhsatlı MenC-CRM ve MenC-TT aşılarının oluşturduğu yanıtı non inferior bir yanıt oluşturmuştur.

Bu çalışmadan elde edilen veriler 12 haftalık-6 aylık bebeklerde pozoloji ve immünojenite verilerinin ekstrapolasyonunu desteklemektedir.

Tablo 1: İki ay aralıklarla verilen iki doz NİMENRİX (veya MenC-CRM veya MenC-TT) sonrası (ilk doz 6-12 haftalık bebeklere ve rapel doz 12.ayda) rSBA ve hSBA titreleri (MenACWY-TT-083 çalışması)

Meningokokal Grup	Aşı Grubu	Zaman noktası	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (%95GA)	GMT (%95GA)	N	≥ 8 (%95GA)	GMT (%95GA)
A	NİMENRİX	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	456	%97,4 (95,4; 98,6)	203 (182; 227)	202	%96,5 (93,0; 98,6)	157 (131; 188)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	462	%99,6 (98,4; 99,9)	1561 (1412; 1725)	214	%99,5 (97,4; 100)	1007 (836; 1214)
C	NİMENRİX	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	456	%98,7 (97,2; 99,5)	612 (540; 693)	218	%98,6 (96,0; 99,7)	1308 (1052; 1627)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	463	%99,8 (98,8; 100)	1177 (1059; 1308)	221	%99,5 (97,5; 100)	4992 (4086; 6100)
	MenC-CRM aşısı	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	455	%99,6 (98,4; 99,9)	958 (850; 1079)	202	%100 (98,2; 100)	3188 (2646; 3841)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	446	%98,4 (96,8; 99,4)	1051 (920; 1202)	216	%100 (98,3; 100)	5438 (4412; 6702)
	MenC-TT aşısı	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	457	%100 (99,2; 100)	1188 (1080; 1307)	226	%100 (98,4; 100)	2626 (2219; 3109)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	459	%100 (99,2; 100)	1960 (1776; 2163)	219	%100 (98,3; 100)	5542 (4765; 6446)
W	NİMENRİX	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	455	%99,1 (97,8; 99,8)	1605 (1383; 1862)	217	%100 (98,3; 100)	753 (644; 882)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	462	%99,8 (98,8; 100)	2777 (2485; 3104)	218	%100 (98,3; 100)	5123 (4504; 5826)
Y	NİMENRİX	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	456	%98,2 (96,6; 99,2)	483 (419; 558)	214	%97,7 (94,6; 99,2)	328 (276; 390)

		Rapel sonrası ⁽¹⁾	462	%99,4 (99,1; 99,9)	881 (787; 986)	217	%100 (98,3; 100)	2954 (2498; 3493)
--	--	------------------------------	-----	-----------------------	-------------------	-----	---------------------	----------------------

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

* rSBA, Birleşik Krallık'ta, Halk Sağlığı İngiltere (PHE) laboratuvarlarında analiz edilmiştir

** hSBA, GSK laboratuvarlarında analiz edilmiştir

⁽¹⁾ kan örnekleri aşılamadan 21 ila 48 gün sonra alınmıştır

MenACWY-TT-087 çalışmasında, bebekler ya 6. ayda tek bir primer doz ve takiben 15-18. aylarda rapel doz (her bir aşılama noktasında beraber uygulanan DTaP-IPV/Hib ve 10-valan pnömokokal konjuge aşısı) almışlar ya da 2, 4 ve 6. aylarda 3 primer doz ve takiben 15-18'inci aylarda rapel doz almışlardır. 6. ayda uygulanan tek bir primer doz rSBA titreleri ≥ 8 olan deneklerin yüzdeleri ile hesaplandığı üzere dört meningokokal grubuna karşı güçlü bir rSBA titresi sağlamıştır. Bunlar 3 dozlu primer serinin en son uygulanan dozu sonrası cevap ile karşılaştırılabilir. Rapel doz iki dozlama grubu arasında karşılaştırılabilir şekilde 4 meningokokal serogrubuna karşı güçlü cevaplar oluşturmuştur. Sonuçlar tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Bebeklerde 6 aylıkken uygulanan tek doz NİMENRİX ve 15-18 aylıkken uygulanan rapel öncesi ve sonrası rSBA ve hSBA titreleri (Çalışma MenACWY-TT-087)

Meningokokal Grup	Zaman noktası	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1Doz sonrası ⁽¹⁾	163	%98,8 (95,6; 99,9)	1333 (1035; 1716)	59	%98,3 (90,9; 100)	271 (206; 355)
	Rapel öncesi	131	%81,7 (74; 87,9)	125 (84,4; 186)	71	%66,2 (54; 77)	20,8(13,5; 32,2)
	Rapel sonrası ⁽¹⁾	139	%99,3 (96,1; 100)	2762 (2310; 3303)	83	%100 (95,7; 100)	1416(1140; 1758)
C	1Doz sonrası ⁽¹⁾	163	%99,4 (96,6; 100)	592 (482; 726)	66	%100 (94,6; 100)	523 (382; 717)
	Rapel öncesi	131	%65,6 (56,9; 73,7)	27,4 (20,6; 36,6)	78	%96,2 (89,2; 99,2)	151 (109; 210)
	Rapel sonrası ⁽¹⁾	139	%99,3 (96,1; 100)	2525 (2102; 3033)	92	%100 (96,1; 100)	13360 (10953; 16296)
W	1Doz sonrası ⁽¹⁾	163	%93,9 (89; 97)	1256 (917; 1720)	47	%87,2 (74,3; 95,2)	137 (78,4; 238)
	Rapel öncesi	131	%77,9 (69,8; 84,6)	63,3 (45,6; 87,9)	53	%100 (93,3; 100)	429 (328; 559)
	Rapel sonrası ⁽¹⁾	139	%100 (97,4; 100)	3145 (2637; 3750)	59	%100 (93,9; 100)	9016 (7045; 11537)
Y	1Doz sonrası ⁽¹⁾	163	%98,8 (95,6; 99,9)	1470 (1187; 1821)	52	%92,3 (81,5; 97,9)	195 (118; 323)

Meningokokal Grup	Zaman noktası	rSBA*			hSBA**		
		N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
	Rapel öncesi	131	%88,5 (81,8; 93,4)	106 (76,4; 148)	61	%98,40 (91,2; 100)	389 (292; 518)
	Rapel sonrası ⁽¹⁾	139	%100 (97,4; 100)	2749 (2301; 3283)	69	%100 (94,8; 100)	5978 (4747; 7528)

İmmünojenite analizi, primer ATP kohortlarında yapılmıştır.

*rSBA analizi İHS laboratuvarları tarafından yapılmıştır.

**hSBA analizi NeomedKanada'da yapılmıştır.

⁽¹⁾ kan numunesi toplama aşılama 1 ay sonra yapıldı.

hSBA titrelerinin ölçümü MenACWY-TT-087 çalışmasında ikincil sonlanım noktasıdır. Her iki doz şemasında da A ve C gruplarına benzer yanıtlar gözlenirse de 6 aylık bebeklerde tek bir primer doz, 2, 4 ve 6 aylık üç primer doza kıyasla [%100 GA: 96,6, 100) ve %100 (sırasıyla %95 GA: 97,1, 100)] hSBA titresi ≥8 [sırasıyla %87,2 (%95 GA: 74,3, 95,2) ve %92,3 (%95 GA: 81,5, 97,9)] olan deneklerin yüzdesiyle ölçülen W-135 ve Y gruplarına düşük hSBA titreleriyle ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bir rapel dozdan sonra, dört meningokokal serogrubun hepsinin hSBA titreleri, iki doz şeması arasında karşılaştırılabilir. Sonuçlar tablo 2'de gösterilmiştir.

12-23 aylık bebeklerde immünojenisite

MenACWY-TT-039 ve MenACWY-TT-040 klinik çalışmalarında, tek bir doz NİMENRİX'in, dört meningokok grubuna karşı rSBA titreleri ölçülmüştür. C rSBA titresi, lisanslı bir MenC-CRM aşısıyla elde edilen yanıtla rSBA titreleri ≥8 olan deneklerin yüzdesine bakarak karşılaştırıldığında karşılaştırılabilir olduğu ortaya çıkmıştır. MenACWY-TT-039 çalışmasında hSBA sekonder sonlanım noktası olarak da ölçülmüştür. Sonuçlar tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: 12-23 aylık bebeklerde tek doz NİMENRİX (veya MenC-CRM) sonrası rSBA* titreleri (MenACWY-TT-039/040 çalışmaları)

Meningokokal grup	Aşı Grubu	MenACWY-TT-039 Çalışması ⁽¹⁾						MenACWY-TT-040 Çalışması ⁽²⁾		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	Nimenrix	354	%99,7 (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	%77,2 (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)	183	%98,4 (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	%99,7 (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	%98,5 (96,6; 99,5)	196 (175; 219)	183	%97,3 (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	MenC-CRM aşısı	121	%97,5 (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	%81,9 (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)	114	%98,2 (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W-135	Nimenrix	354	%100 (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	%87,5 (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)	186	%98,4 (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	%100 (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	%79,3 (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)	185	%97,3 (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

İmmünojenite analizi ATP kohortlarda yapılmıştır.

- (1) kan örnekleri aşılamadan 42 ila 56 gün sonra alınmıştır
(2) kan örnekleri aşılamadan 30 ila 42 gün sonra alınmıştır
* SBA analizi GSK laboratuvarlarında yapılmıştır.

MenACWY-TT-104 çalışmasında, NİMENRİX, dört meningokokal gruba karşı, bir veya iki dozu takiben rSBA titresini ≥ 8 ve GMT olan deneklerin oranı açısından benzerlik gösteren rSBA titresini ortaya çıkardı (Tablo 4).

Tablo 4: ilk dozun 12-14 aylık bebeklere uygulandığı tek veya çift doz NİMENRİX sonrası rSBA ve hSBA titreleri (Çalışma MenACWY-TT-104)

Meningo kokal grup	Nimenrix doz grubu	Zamamlama ⁽¹⁾	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (%95GA)	GMT (%95 GA)	N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1 doz	Doz 1 sonrası	180	%97,8 (94,4; 99,4)	1437 (1118; 1847)	74	%95,9 (88,6; 99,2)	118 (86,8; 161)
	2 doz	Doz 1 sonrası	158	%96,8 (92,8; 99,0)	1275 (970; 1675)	66	%97,0 (89,5; 99,6)	133 (98,1; 180)
		Doz 2 sonrası	150	%98,0 (94,3; 99,6)	1176 (922; 1501)	66	%97,0 (89,5; 99,6)	170 (126; 230)
C	1 doz	Doz 1 sonrası	179	%95,0 (90,7; 97,7)	452 (346; 592)	78	%98,7 (93,1; 100)	152 (105; 220)
	2 doz	Doz 1 sonrası	157	%95,5 (91,0; 98,2)	369 (281; 485)	70	%95,7 (88,0; 99,1)	161 (110; 236)
		Doz 2 sonrası	150	%98,7 (95,3; 99,8)	639 (522; 783)	69	%100 (94,8; 100)	1753 (1278; 2404)
W-135	1 doz	Doz 1 sonrası	180	%95,0 (90,8; 97,7)	2120 (1601; 2808)	72	%62,5 (50,3; 73,6)	27.5 (16,1; 46,8)
	2 doz	Doz 1 sonrası	158	%94,9 (90,3; 97,8)	2030 (1511; 2728)	61	%68,9 (55,7; 80,1)	26.2 (16,0; 43,0)
		Doz 2 sonrası	150	%100 (97,6; 100)	3533 (2914; 4283)	70	%97,1 (90,1; 99,7)	757 (550; 1041)
Y	1 doz	Doz 1 sonrası	180	%92,8 (88,0; 96,1)	952 (705; 1285)	71	%67,6 (55,5; 78,2)	41.2 (23,7; 71,5)
	2 doz	Doz 1 sonrası	157	%93,6 (88,6; 96,9)	933 (692; 1258)	56	%64,3 (50,4; 76,6)	31.9 (17,6; 57,9)
		Doz 2 sonrası	150	%99,3 (96,3; 100)	1134 (944; 1360)	64	%95,3 (86,9; 99,0)	513 (339; 775)

İmmünojenite analizi ATP kohortlarında yapılmıştır.

- (1) kan örnekleri aşılamadan 21 ila 48 gün sonra alınmıştır

*rSBA analizi PHE laboratuvarlarında yapılmıştır.

**hSBA analizi GSK laboratuvarlarında yapılmıştır.

MenACWY-TT-104 çalışmasında hSBA titreleri, sekonder sonlanım noktası olarak ölçülmüştür. NİMENRİX, bir dozla karşılaştırıldığında iki doz verildiğinde hSBA titresi ≥ 8 olan deneklerin yüzdesine bakıldığında W-135 ve Y gruplarına karşı daha yüksek hSBA titresi ortaya çıkarmıştır (bkz. bölüm 4.4). NİMENRİX, bir dozla karşılaştırıldığında iki doz verildiğinde hSBA titresi ≥ 8 olan deneklerin yüzdesine bakıldığında A ve C gruplarına karşı benzer hSBA titresi ortaya çıkarmıştır. Sonuçlar tablo 4'te yer almaktadır.

rSBA ve hSBA titreleri MenACWY-TT-027 çalışmasında ilk aşılması tek doz NİMENRİX veya MenC-CRM olan 12-23 aylık çocuklarda 10 yıllık bir süre boyunca belirlenmiştir.

SBA titrelerinin persistansı 2 uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. MenACWY-TT-032 (5 yaşa kadar) ve MenACWY-TT-100 (10 yaşa kadar). MenACWY-TT-100 çalışması aynı zamanda NİMENRİX veya MenC-CRM ile ilk aşılama 10 yıl sonra yapılan tek rapel NİMENRİX dozuna olan cevabı da incelemiştir. Sonuçlar tablo 5'te yer almaktadır (bkz bölüm 4.4)

Tablo 5: İlk dozun 12-23 aylık bebeklere uygulandığı tek doz NİMENRİX (veya MenC-CRM) sonrası rSBA ve hSBA titreleri, 10 yıla kadar persistans ve ilk aşılama 10 yıl sonra rapel sonrası doz uygulama (Çalışma MenACWY-TT-027/032/100)

Meningo kokal grup	Aşılama grubu	Zamamlama	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (%95GA)	GMT (%95 GA)	N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	222	%100 (98,4; 100)	3707 (3327; 4129)	217	%91,2 (86,7; 94,6)	59,0 (49,3; 70,6)
		4. Yıl ⁽²⁾	45	%64,4 (48,8; 78,1)	35,1 (19,4; 63,4)	44	%52,3 (36,7; 67,5)	8,8 (5,4; 14,2)
		5. Yıl ⁽²⁾	49	%73,5 (58,9; 85,1)	37,4 (22,1; 63,2)	45	%35,6 (21,9; 51,2)	5,2 (3,4; 7,8)
		10. yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	62	%66,1 (53,0; 77,7)	28,9 (16,4; 51,0)	59	%25,4 (15,0; 38,4)	4,2 (3,0; 5,9)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	62	%98,4 (91,3; 100)	5122 (3726; 7043)	62	%100 (94,2; 100)	1534 (1112; 2117)
C	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	220	%100 (98,3; 100)	879 (779; 991)	221	%99,1 (96,8; 99,9)	190 (165; 219)
		4. Yıl ⁽²⁾	45	%97,8 (88,2; 99,9)	110 (62,7; 192)	45	%97,8 (88,2; 99,9)	370 (214; 640)
		5. Yıl ⁽²⁾	49	%77,6 (63,4; 88,2)	48,9 (28,5; 84,0)	48	%91,7 (80,0; 97,7)	216 (124; 379)
		10. yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	62	%82,3 (70,5; 90,8)	128 (71,1; 231)	60	%91,7 (81,6; 97,2)	349 (197; 619)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	62	%100 (94,2; 100)	7164 (5478; 9368)	59	%100 (93,9; 100)	33960 (23890; 48274)
	MenC CRM aşısı	1. Ay ⁽¹⁾	68	%98,5 (92,1; 100)	415 (297; 580)	68	%72,1 (59,9; 82,3)	21,2 (13,9; 32,3)
		4. Yıl ⁽²⁾	10	%80,0 (44,4; 97,5)	137 (22,6; 832)	10	%70,0 (34,8; 93,3)	91,9 (9,8; 859)
		5. Yıl ⁽²⁾	11	%63,6 (30,8; 89,1)	26,5 (6,5; 107)	11	%90,9 (58,7; 99,8)	109 (21,2; 557)
		10. yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	16	%87,5 (61,7; 98,4)	86,7 (29,0; 259)	15	%93,3 (68,1; 99,8)	117 (40,0; 344)

		(Rapel sonrası) ^(3,4)	16	%100 (79,4; 100)	5793 (3631; 9242)	15	%100 (78,2; 100)	42559 (20106; 90086)
W-135	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	222	%100 (98,4; 100)	5395 (4870; 5976)	177	%79,7 (73,0; 85,3)	38,8 (29,7; 50,6)
		4. Yıl ⁽²⁾	45	%60,0 (44,3; 74,3)	50,8 (24,0; 108)	45	%84,4 (70,5; 93,5)	76,9 (44,0; 134)
		5. Yıl ⁽²⁾	49	%34,7 (21,7; 49,6)	18,2 (9,3; 35,3)	46	%82,6 (68,6; 92,2)	59,7 (35,1; 101)
		10. yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	62	%30,6 (19,6; 43,7)	15,8 (9,1; 27,6)	52	%44,2 (30,5; 58,7)	7,7 (4,9; 12,2)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	62	%100 (94,2; 100)	25911 (19120; 35115)	62	%100 (94,2; 100)	11925 (8716; 16316)
Y	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	222	%100 (98,4; 100)	2824 (2529; 3153)	201	%66,7 (59,7; 73,1)	24,4 (18,6; 32,1)
		4. Yıl ⁽²⁾	45	%62,2 (46,5; 76,2)	44,9 (22,6; 89,3)	41	%87,8 (73,8; 95,9)	74,6 (44,5; 125)
		5. Yıl ⁽²⁾	49	%42,9 (28,8; 57,8)	20,6 (10,9; 39,2)	45	%80,0 (65,4; 90,4)	70,6 (38,7; 129)
		10. yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	62	%45,2 (32,5; 58,3)	27,4 (14,7; 51,0)	56	%42,9 (29,7; 56,8)	9,1 (5,5; 15,1)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	62	%98,4 (91,3; 100)	7661 (5263; 11150)	61	%100 (94,1; 100)	12154 (9661; 15291)

İmmünojenisite analizi ATP kohortlarında aşılama sonrası 1. Ay ve 5.yılda ve rapel ATP kohortlarında yapılmıştır. Meningokokal grup C'ye suboptimal yanıt veren denekler (bir önce belirlenen test kesimi altında kalan SBA titresi olarak tanımlanır) 6.yıldan önce MenC aşısından ek bir doz almışlardır. Bu denekler 4. ve 5. Yıl analizlerinden muaf tutulmuş fakat 10. yıl analizine dahil edilmiştir.

- (1) MenACWY-TT-027 Çalışması
- (2) MenACWY-TT-032 Çalışması
- (3) MenACWY-TT-100 Çalışması
- (4) Kan örnekleri 10.yıldaki rapel dozdan 1 ay sonra alınmıştır

* rSBA analizi primer aşılama örneklerinden 1 ay sonra GSK laboratuvarlarında yapılmıştır ve sonraki örnekleme zaman noktalarında İngiltere'de bulunan PHE laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

**hSBA analizi GSK laboratuvarlarında, MenACWY-TT-100 çalışmasındaki zaman noktaları içinde Kanada da ki Neomed'de yapılmıştır.

Rapel dozun persistansı

MenACWY-TT-102 çalışması, başlangıç olarak 12-23 aylıkken aynı aşının uygulandığı çocuklara (çalışma MenACWY-TT-039) NİMENRİX veya MenC-CRM₁₉₇ rapel dozu sonrası (çalışma MenACWY-TT-048) 6 yıla kadar SBA titrelerinin persistansını değerlendirmiştir. Tek rapel doz ilk aşılama 4 yıl sonra uygulanmıştır. Sonuçlar tablo 6'da verilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 6: İlk dozun 12-23 aylık bebeklere uygulandığı tek doz NİMENRİX (veya MenC-CRM) sonrası rSBA ve hSBA titreleri, 4.yıldaki persistans ve başlangıç aşılama 4 yıl sonra rapel doz cevabı, rapel aşılama takiben 6 yıla kadar persistans (MenACWY-TT-039/048/102 Çalışması)

Meningo kokal grup	Aşılama grubu	Zamamlama	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	354	%99,7 (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	%77,2 (72,4; 81,6)	19,0 (16,4; 22,1)
		4. yıl ⁽²⁾ (rapel Nimenrix öncesi)	212	%74,5 (68,1; 80,2)	112 (80,3; 156)	187	%28,9 (22,5; 35,9)	4,8 (3,9; 5,9)
		(Rapel sonrası) ^(2,3)	214	%100 (98,3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	%99,5 (97,3; 100)	1343 (1119; 1612)
		Rapel dozdan 5 yıl sonra ⁽⁴⁾	137	%89,8 (83,4; 94,3)	229 (163; 322)	135	%53,3 (44,6; 62,0)	13,2 (9,6; 18,3)
		Rapel dozdan 6 yıl sonra ⁽⁴⁾	134	%92,5 (86,7; 96,4)	297 (214; 413)	130	%58,5 (49,5; 67,0)	14,4 (10,5; 19,7)
C	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	354	%99,7 (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	%98,5 (96,6; 99,5)	196 (175; 219)
		4. yıl ⁽²⁾ (rapel Nimenrix öncesi)	213	%39,9 (33,3; 46,8)	12,1 (9,6; 15,2)	200	%73,0 (66,3; 79,0)	31,2 (23,0; 42,2)
		(Rapel sonrası) ^(2,3)	215	%100 (98,3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	%100 (98,3; 100)	15831 (13626; 18394)
		Rapel dozdan 5 yıl sonra ⁽⁴⁾	137	%80,3 (72,6; 86,6)	66,0 (48,1; 90,5)	136	%99,3 (96,0; 100)	337 (261; 435)
		Rapel dozdan 6 yıl sonra ⁽⁴⁾	134	%71,6 (63,2; 79,1)	39,6 (28,6; 54,6)	130	%97,7 (93,4; 99,5)	259 (195; 345)
	MenC- CRM Aşısı	1. Ay ⁽¹⁾	121	%97,5 (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	%81,9 (73,7; 88,4)	40,3 (29,5; 55,1)
		4. yıl ⁽²⁾ (rapel MenC- CRM ₁₉₇ sonrası)	43	%37,2 (23,0; 53,3)	14,3 (7,7; 26,5)	31	%48,4 (30,2; 66,9)	11,9 (5,1; 27,6)
		(Rapel sonrası) ^(2,3)	43	%100 (91,8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	%100 (89,4; 100)	8646 (5887; 12699)
		Rapel dozdan 5 yıl sonra ⁽⁴⁾	23	%78,3 (56,3; 92,5)	47,3 (19,0; 118)	23	%100 (85,2; 100)	241 (139; 420)
		Rapel dozdan 6 yıl sonra ⁽⁴⁾	23	%65,2 (42,7; 83,6)	33,0 (14,7; 74,2)	23	%95,7 (78,1; 99,9)	169 (94,1; 305)
W-135	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	354	%100 (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	%87,5 (83,5; 90,8)	48,9 (41,2; 58,0)
		4. yıl ⁽²⁾ (rapel Nimenrix öncesi)	213	%48,8 (41,9; 55,7)	30,2 (21,9; 41,5)	158	%81,6 (74,7; 87,3)	48,3 (36,5; 63,9)
		(Rapel sonrası) ^(2,3)	215	%100 (98,3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	%100 (98,1; 100)	14411 (12972; 16010)
		Rapel dozdan 5 yıl sonra ⁽⁴⁾	137	%88,3 (81,7; 93,2)	184 (130; 261)	136	%100 (97,3; 100)	327 (276; 388)
		Rapel dozdan 6 yıl sonra ⁽⁴⁾	134	%85,8 (78,7; 91,2)	172 (118; 251)	133	%98,5 (94,7; 99,8)	314 (255; 388)

Y	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	%79,3 (74,5; 83,6)	30,9 (25,8; 37,1)
		4. yıl ⁽²⁾ (rapel Nimenrix öncesi)	213	%58,2 (51,3; 64,9)	37,3 (27,6; 50,4)	123	%65,9 (56,8; 74,2)	30,2 (20,2; 45,0)
		(Rapel sonrası) ^(2,3)	215	%100 (98,3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	%100 (97,9; 100)	6776 (5961; 7701)
		Rapel dozdan 5 yıl sonra ⁽⁴⁾	137	%92,7 (87,0; 96,4)	265 (191; 368)	137	%97,8 (93,7; 99,5)	399 (321; 495)
		Rapel dozdan 6 yıl sonra ⁽⁴⁾	134	94,0% (88,6; 97,4)	260 (189; 359)	131	%97,7 (93,5; 99,5)	316 (253; 394)

İmmünojenite analizi ATP kohortlarında her bir zaman noktası için yapılmıştır.

(1) MenACWY-TT-039 Çalışması

(2) MenACWY-TT-048 Çalışması

(3) Kan örnekleri 4.yıldaki rapel dozdan 1 ay sonra alınmıştır

(4) MenACWY-TT-102 Çalışması

* rSBA analizi primer aşılama örneklerinden 1 ay sonra GSK laboratuvarlarında yapılmıştır ve sonraki ömürlük zaman noktalarında İngiltere'de bulunan PHE laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

**hSBA analizi GSK laboratuvarlarında, MenACWY-TT-102 çalışmasındaki zaman noktaları içinde Kanada'da ki Neomed'de yapılmıştır.

2-10 yaşlarındaki çocuklarda immünojenite

MenACWY-TT-081 çalışması, tek doz NİMENRİX'in C grubuna aşı yanıtı bir başka lisanslı MenC-CRM aşısına non inferior [sırasıyla %94,8 (%95 GA: 91,4; 97,1) ve %95,7 (%95 GA: 89,2; 98,8)] olduğunu göstermiştir. GMT bakımından NİMENRİX grubu [2795 (%95 GA: 2393; 3263)] MenC-CRM aşısı [5292 (%95 GA: 3815; 7340)] ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

MenACWY-TT-038 çalışması, tek doz NİMENRİX'in dört meningokokal gruba karşı aşı cevabı, lisanslı ACWY-PS aşısına non inferior olduğunu göstermiştir. Sonuçlar tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: 2-10 yaşlarındaki çocuklarda tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS) aşılamaından 1 ay sonrasında rSBA * titresi (MenACWY-TT-038 Çalışması)

Meningokokal Grup	NİMENRİX ⁽¹⁾			ACWY-PS aşısı ⁽¹⁾		
	N	VR (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	VR (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	594	% 89,1 (86,3; 91,5)	6343 (5998; 6708)	192	% 64,6 (57,4; 71,3)	2283 (2023; 2577)
C	691	% 96,1 (94,4; 97,4)	4813 (4342; 5335)	234	% 89,7 (85,1; 93,3)	1317 (1043; 1663)
W-135	691	% 97,4 (95,9; 98,4)	11543 (10873; 12255)	236	% 82,6 (77,2; 87,2)	2158 (1815; 2565)
Y	723	% 92,7 (90,5; 94,5)	10825 (10233; 11452)	240	% 68,8 (62,5; 74,6)	2613 (2237; 3052)

İmmünojenite analizi, ATP kohortunda yapılmıştır.

(1) Kan örnekleri aşılamadan 1 ay sonra alınmıştır

VR: Aşı yanıtı, kişilerin oranı olarak tanımlanır:

- Başlangıçta seronegatif kişiler için rSBA titreler ≥ 32 (yani, aşı öncesi rSBA titresi < 8).

- Başlangıçta seropozitiflik için aşı öncesi ve sonrası rSBA titrelerinde en az 4 kat artış olan kişiler (yani aşı öncesi rSBA titresini ≥ 8)

**rSBA analizi GSK laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

MenACWY-TT-081 çalışmasında, başlangıçta aşılanmış olan çocuklarda bağışıklık yanıtının persistansı değerlendirilmiştir. Sonuçlar tablo 8’de yer almaktadır (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 8: 2-10 yaş arası olan çocuklarda NİMENRİX (veya MenC-CRM) aşılamasını takiben, 44 aya kadar rSBA ve hSBA titreleri (Çalışma MenACWY-TT-088)

Meningo kokal Grup	Aşı Grubu	Zaman noktası (ay)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	NİMENRİX	32	193	%86,5 (80,9; 91,0)	196 (144; 267)	90	%25,6 (16,9; 35,8)	4,6 (3,3; 6,3)
		44	189	%85,7 (79,9; 90,4)	307 (224; 423)	89	%25,8 (17,1; 36,2)	4,8 (3,4; 6,7)
C	NİMENRİX	32	192	%64,6 (57,4; 71,3)	34,8 (26,0; 46,4)	90	%95,6 (89,0; 98,8)	75,9 (53,4; 108)
		44	189	%37,0 (30,1; 44,3)	14,5 (10,9; 19,2)	82	%76,8 (66,2; 85,4)	36,4 (23,1; 57,2)
	MenC-CRM aşısı	32	69	%76,8 (65,1; 86,1)	86,5 (47,3; 158)	33	%90,9 (75,7; 98,1)	82,2 (34,6; 196)
		44	66	%45,5 (33,1; 58,2)	31,0 (16,6; 58,0)	31	%64,5 (45,4; 80,8)	38,8 (13,3; 113)
W-135	NİMENRİX	32	193	%77,2 (70,6; 82,9)	214 (149; 307)	86	%84,9 (75,5; 91,7)	69,9 (48,2; 101)
		44	189	%68,3 (61,1; 74,8)	103 (72,5; 148)	87	%80,5 (70,6; 88,2)	64,3 (42,7; 96,8)
Y	NİMENRİX	32	193	%81,3 (75,1; 86,6)	227 (165; 314)	91	%81,3 (71,8; 88,7)	79,2 (52,5; 119)
		44	189	%62,4 (55,1; 69,4)	78,9 (54,6; 114)	76	%82,9 (72,5; 90,6)	127 (78,0; 206)

İmmünojenisite analizi, her zaman noktasma göre uyarlanmış persistans için ATP kohortunda yapıldı.

*rSBA analizi Birleşik Krallık’ta bulunan PHE laboratuvarlarında yapılmıştır

**hSBA analizi GSK laboratuvarlarında yapılmıştır.

hSBA’nın persistansı, MenACWY-TT-027 çalışmasında ilk defa aşılanan 6-10 yaşlarındaki çocuklarda aşılamadan 1 yıl sonra değerlendirilmiştir (Tablo 9) (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 9: 6-10 yaş çocuklarda tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS)'i takiben hSBA* titreleri ve aşılamanın ardından 1 sene sonraki persistans (MenACWY-TT-027/028 çalışmaları)

Meningokokal Grup	Aşı Grubu	Aşılamadan 1 ay sonra (MenACWY-TT-027 çalışması)			1 yıllık persistans (MenACWY-TT-028 çalışması)		
		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 aşısı	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)	156 (99,3;244)	105	%95,2 (89,2;98,4)	129 (95,4;176)
	ACWY-PS aşısı	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 (99,9;178)	103	%100 (96,5;100)	257 (218;302)
	ACWY-PS aşısı	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)	106	%99,1 (94,9;100)	265,0 (213;330)
	ACWY-PS aşısı	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, 1 sene sonraki persistans ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

hSBA analizi 2-<6 yaş arası çocuklar için yapılmamıştır (aşılama zamanında)

*hSBA analizi GSK laboratuvarlarında yapılmıştır.

SBA titreleri MenACWY-TT-027 çalışmasında ilk aşılması tek doz NİMENRİX veya ACWY-PS olan 2-10 yaş arası çocuklarda 10 yıllık bir süre boyunca belirlenmiştir. SBA titrelerinin persistansı 2 uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. MenACWY-TT-032 (5 yaşa kadar) ve MenACWY-TT-100 (10 yaşa kadar). MenACWY-TT-100 çalışması aynı zamanda NİMENRİX veya ACWY-PS ile ilk aşılamadan 10 yıl sonra yapılan tek rapel NİMENRİX dozuna olan cevabı da incelemiştir. Sonuçlar tablo 10'da yer almaktadır (bkz bölüm 4.4).

Tablo 10: ilk dozun 2-10 yaş arası çocuklara uygulandığı tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS) sonrası rSBA ve hSBA titreleri, 10 yıla kadar persistans ve ilk aşılamadan 10 yıl sonra rapel sonrası doz uygulama (Çalışma MenACWY-TT-027/032/100)

Mening okokal grup	Aşılama grubu	Zamamlama	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (%95GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	225	%100 (98,4; 100)	7301 (6586; 8093)	111 ⁽⁵⁾	%81,1 (72,5; 87,9)	57,0 (40,3; 80,6)
		5.yıl ⁽²⁾	98	%90,8 (83,3; 95,7)	141 (98,2; 203)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	98	%79,6 (70,3; 87,1)	107 (66,0; 174)	90	%41,1 (30,8; 52,0)	6,5 (4,8; 8,8)
		10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	73	%89,0 (79,5; 95,1)	96,3 (57,1; 163)	62	%33,9 (22,3; 47,0)	4,5 (3,3; 6,2)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	74	%95,9 (88,6; 99,2)	4626 (3041; 7039)	73	%100 (95,1; 100)	1213 (994; 1481)
	ACWY- PS aşısı	1. Ay ⁽¹⁾	75	%100 (95,2; 100)	2033 (1667; 2480)	35 ⁽⁵⁾	%25,7 (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		5.yıl ⁽²⁾	13	%15,4 (1,9; 45,4)	4,7 (3,7; 6,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	24	%12,5 (2,7; 32,4)	5,8 (3,5; 9,6)	21	%33,3 (14,6; 57,0)	5,9 (3,0; 11,7)
		10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	17	%23,5 (6,8; 49,9)	8,0 (3,3; 19,3)	17	%29,4 (10,3; 56,0)	6,2 (2,4; 15,7)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	17	%100 (80,5; 100)	6414 (3879; 10608)	17	%100 (80,5; 100)	211 (131; 340)
C	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	225	%100 (98,4; 100)	2435 (2106; 2816)	107 ⁽⁵⁾	%89,7 (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		5.yıl ⁽²⁾	98	%90,8 (83,3; 95,7)	79,7 (56,0; 113)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	98	%82,7 (73,7; 89,6)	193 (121; 308)	97	%93,8 (87,0; 97,7)	427 (261; 700)
		10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	74	%85,1 (75,0; 92,3)	181 (106; 310)	73	%91,8 (83,0; 96,9)	222 (129; 380)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	74	%100 (95,1; 100)	4020 (3319; 4869)	71	%100 (94,9; 100)	15544 (11735; 20588)
	ACWY- PS aşısı	1. Ay ⁽¹⁾	74	%100 (95,1; 100)	750 (555; 1014)	38 ⁽⁵⁾	%39,5 (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		5.yıl ⁽²⁾	13	%100 (75,3; 100)	128 (56,4; 291)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	24	%79,2 (57,8; 92,9)	98,7 (42,2; 231)	24	%100 (85,8; 100)	235 (122; 451)
		10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	17	%76,5 (50,1; 93,2)	96,2 (28,9; 320)	17	%100 (80,5; 100)	99,1 (35,8; 274)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	17	%100 (80,5; 100)	15101 (7099; 32122)	17	%94,1 (71,3; 99,9)	44794 (10112; 198440)

Tablo 10: ilk dozun 2-10 yaş arası çocuklara uygulandığı tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS) sonrası rSBA ve hSBA titreleri, 10 yıla kadar persistans ve ilk aşılamadan 10 yıl sonra rapel sonrası doz uygulama (Çalışma MenACWY-TT-027/032/100)

Meningokokal grup	Aşılama grubu	Zamamlama	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (%95GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
W-135	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	225	%100 (98,4; 100)	11777 (10666; 13004)	107 ⁽⁵⁾	%95,3 (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		5.yıl ⁽²⁾	98	%78,6 (69,1; 86,2)	209 (128; 340)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	98	%73,5 (63,6; 81,9)	265 (155; 454)	92	%81,5 (72,1; 88,9)	62,5 (42,0; 93,1)
		10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	74	%68,9 (57,1; 79,2)	206 (109; 392)	59	%61,0 (47,4; 73,5)	17,5 (10,5; 29,2)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	74	%100 (95,1; 100)	27944 (22214; 35153)	74	%100 (95,1; 100)	6965 (5274; 9198)
	ACWY-PS aşısı	1. Ay ⁽¹⁾	75	%100 (95,2; 100)	2186 (1723; 2774)	35 ⁽⁵⁾	%34,3 (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		5.yıl ⁽²⁾	13	%0 (0,0; 24,7)	4,0 (4,0; 4,0)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	24	%12,5 (2,7; 32,4)	7,6 (3,7; 15,6)	23	%30,4 (13,2; 52,9)	7,0 (2,9; 16,9)
		10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	17	%23,5 (6,8; 49,9)	15,4 (4,2; 56,4)	15	%26,7 (7,8; 55,1)	4,1 (2,0; 8,5)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	17	%94,1 (71,3; 99,9)	10463 (3254; 33646)	15	%100 (78,2; 100)	200 (101; 395)
Y	Nimenrix	1. Ay ⁽¹⁾	225	%100 (98,4; 100)	6641 (6044; 7297)	94 ⁽⁵⁾	%83,0 (73,8; 89,9)	93,7 (62,1; 141)
		5.yıl ⁽²⁾	98	78,6% (69,1; 86,2)	143 (88,0; 233)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	98	%71,4 (61,4; 80,1)	136 (82,6; 225)	89	%65,2 (54,3; 75,0)	40,3 (23,9; 68,1)
		10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	74	%67,6 (55,7; 78,0)	98,5 (54,3; 179)	65	%72,3 (59,8; 82,7)	35,7 (21,0; 60,6)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	74	%100 (95,1; 100)	7530 (5828; 9729)	74	%100 (95,1; 100)	11127 (8909; 13898)
	ACWY-PS aşısı	1. Ay ⁽¹⁾	75	%100 (95,2; 100)	1410 (1086; 1831)	32 ⁽⁵⁾	%43,8 (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		5.yıl ⁽²⁾	13	%7,7 (0,2; 36,0)	5,5 (2,7; 11,1)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	24	%20,8 (7,1; 42,2)	11,6 (4,7; 28,7)	24	%25,0 (9,8; 46,7)	7,3 (2,7; 19,8)
		10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	17	%17,6 (3,8; 43,4)	10,2 (3,5; 30,2)	14	%35,7 (12,8; 64,9)	7,8 (2,5; 24,4)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	17	%100 (80,5; 100)	6959 (3637; 13317)	17	%100 (80,5; 100)	454 (215; 960)

İmmünojenite analizi her bir zaman noktası için ATP kohortlarında yapılmıştır. Meningokokal grup C'ye suboptimal yanıt veren denekler (bir önce belirlenen test kesimi altında kalan SBA titresi olarak tanımlanır) 6.yıldan önce MenC aşısından ek bir doz almışlardır. Bu denekler 5. Yıl analizlerinden muaf tutulmuş fakat 6 ve 10. yıl analizine dahil edilmiştir.

- (1) MenACWY-TT-027 Çalışması
(2) MenACWY-TT-032 Çalışması

- (3) MenACWY-TT-100 Çalışması
- (4) Kan örnekleri 10.yıldaki rapel dozdan 1 ay sonra alınmıştır
- (5) 6-<11 yaş arası çocukları içerir. hSBA analizleri 2-<6 yaş arası (aşılama sırasında) çocuklar için yapılmamıştır.
- (6) Çalışma MenACWY-TT-032 için protokol başına hSBA 5.yılda bu baş grubu için ölçülmemiştir.

* rSBA analizi primer aşılama örneklerinden 1 ay sonra GSK laboratuvarlarında yapılmıştır ve sonraki örnekleme zaman noktalarında İngiltere’de bulunan PHE laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

**hSBA analizi GSK laboratuvarlarında, MenACWY-TT-100 çalışmasındaki zaman noktaları içinde Kanada’daki Neomed’de yapılmıştır.

11-17 yaşlarındaki ergenlerde ve ≥ 18 yetişkinlerde immunojenite

11-17 yaş arası ergenlerde (Çalışma MenACWY-TT-036) ve 18-55 yaşlarındaki yetişkinlerde (Çalışma MenACWY-TT-035) yapılan iki klinik çalışmada ya NİMENRİX’in bir dozu ya da bir doz ACWY-PS aşısı uygulanmıştır.

Aşı yanıtı olarak NİMENRİX’in immünolojik anlamda ACWY-PS aşısına non inferior olduğunu gösterilmiştir. Sonuçlar tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11: 11-17 yaş arası ergenler ve ≥ 18 yetişkinlerin aşılamadan 1 ay sonraki tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS aşısı) takiben rSBA* titreleri (Çalışmalar MenACWY-TT-035/036)

Meningo-kokal grup	Aşı Grubu	MenACWY-TT-036 Çalışması (11-17 yaş) ⁽¹⁾			MenACWY-TT-035 Çalışması (18-55 yaş) ⁽¹⁾		
		N	VR (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	VR (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	Nimenrix	553	%85,4 (82,1; 88,2)	5928 (5557; 6324)	743	%80,1 (77,0; 82,9)	3625 (3372; 3897)
	ACWY-PS Aşısı	191	%77,5 (70,9; 83,2)	2947 (2612; 3326)	252	%69,8 (63,8; 75,4)	2127 (1909; 2370)
C	Nimenrix	642	%97,4 (95,8; 98,5)	13110 (11939; 14395)	849	%91,5 (89,4; 93,3)	8866 (8011; 9812)
	ACWY-PS Aşısı	211	%96,7 (93,3; 98,7)	8222 (6807; 9930)	288	%92,0 (88,3; 94,9)	7371 (6297; 8628)
W-135	Nimenrix	639	%96,4 (94,6; 97,7)	8247 (7639; 8903)	860	%90,2 (88,1; 92,1)	5136 (4699; 5614)
	ACWY-PS Aşısı	216	%87,5 (82,3; 91,6)	2633 (2299; 3014)	283	%85,5 (80,9; 89,4)	2461 (2081; 2911)
Y	Nimenrix	657	%93,8 (91,6; 95,5)	14086 (13168; 15069)	862	%87,0 (84,6; 89,2)	7711 (7100; 8374)
	ACWY-PS aşısı	219	%78,5 (72,5; 83,8)	5066 (4463; 5751)	288	%78,8 (73,6; 83,4)	4314 (3782; 4921)

İmmunojenite analizi ATP kohortlarında yapılmıştır. MenACWY-TT-027 Çalışması

- (1) Kan örnekleri aşılamadan 1 ay sonra alınmıştır.

VR: Aşı yanıtı, kişilerin oranı olarak tanımlanır:

- Başlangıçta seronegatif kişiler için rSBA titreler ≥ 32 (yani, aşı öncesi rSBA titresi < 8).
- Başlangıçta seropozitiflik için aşı öncesi ve sonrası rSBA titrelerinde en az 4 kat artış olan kişiler (yani, aşı öncesi rSBA titresi ≥ 8)

**rSBA analizi GSK laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

rSBA titreleri MenACWY-TT-036 çalışmasında ilk aşılaması tek doz NİMENRİX veya ACWY-PS olan 11-17 yaş arası çocuklarda 10 yıllık bir süre boyunca belirlenmiştir. rSBA titrelerinin persistansı 2 uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. MenACWY-TT-043 (5

yaşa kadar) ve MenACWY-TT-101 (10 yaşa kadar). MenACWY-TT-101 çalışması aynı zamanda NİMENRİX veya ACWY-PS ile ilk aşılama 10 yıl sonra yapılan tek rapel NİMENRİX dozuna olan cevabı da incelemiştir. Sonuçlar tablo 12’da yer almaktadır.

Tablo 12: ilk dozun 11-17 yaş arası ergenlerde uygulandığı tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS) sonrası rSBA* titreleri, 10 yıla kadar persistans ve ilk aşılama 10 yıl sonra rapel sonrası doz uygulama (Çalışma MenACWY-TT-036/043/101)

Mening okokal grup	Zamamlama	NİMENRİX			ACWY-PS Aşısı		
		N	≥8 (%95GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1. Ay ⁽¹⁾	674	%100 (99,5; 100)	5929 (5557;6324)	224	%99,6 (97,5; 100)	2947 (2612;3326)
	3.yıl ⁽²⁾	449	%92,9 (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	%82,7 (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5.yıl ⁽²⁾	236	%97,5 (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	%93,0 (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	162	%85,2 (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	%80,4 (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	162	%100 (97,7; 100)	3760 (3268;4326)	51	%100 (93,0; 100)	2956 (2041;4282)
C	1. Ay ⁽¹⁾	673	%100 (99,5; 100)	13110 (11939;14395)	224	%100 (98,4; 100)	8222 (6808;9930)
	3.yıl ⁽²⁾	449	%91,1 (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	%86,0 (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5.yıl ⁽²⁾	236	%88,6 (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	%87,1 (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	162	%90,1 (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	%82,4 (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	162	%100 (97,7; 100)	8698 (7391 10235)	51	%100 (93,0; 100)	3879 (2715;5544)
W-135	1. Ay ⁽¹⁾	678	%99,9 (99,2; 100)	8247 (7639;8903)	224	%100 (98,4; 100)	2633 (2299;3014)
	3.yıl ⁽²⁾	449	%82,0 (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	%30,0 (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5.yıl ⁽²⁾	236	%86,0 (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	%34,9 (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	162	%71,6 (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	%43,1 (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	162	%100 (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	%100 (93,0; 100)	3674 (2354;5734)
Y	1. Ay ⁽¹⁾	677	%100 (99,5; 100)	14087 (13168;15069)	224	%100 (98,4; 100)	5066 (4463;5751)
	3.yıl ⁽²⁾	449	%93,1 (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	%58,0 (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5.yıl ⁽²⁾	236	%96,6 (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	%66,3 (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	162	%90,7 (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	%49,0 (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	162	%100 (97,7; 100)	7585 (6748;8525)	51	%98,0 (89,6; 100)	3296 (1999;5434)

İmmünojenisite analizi her bir zaman noktası için ATP kohortlarında yapılmıştır.

- (1) MenACWY-TT-036 Çalışması
- (2) MenACWY-TT-043 Çalışması
- (3) MenACWY-TT-101 Çalışması

* rSBA analizi primer aşılama örneklerinden 1 ay sonra GSK laboratuvarlarında yapılmıştır ve sonraki örnekleme zaman noktalarında İngiltere’de bulunan PHE laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

hSBA persistansı MenACWY-TT-052 çalışmasında ilk defa aşılanan ergenler ve erişkinlerde aşılama sonrası 5 yıla kadar değerlendirilmiştir. Sonuçlar tablo 13’te sunulmuştur.

Tablo 13: 11-25 yaş arası ergenler ve yetişkinlerin tek doz NİMENRİX takiben hSBA* titreleri ve aşılama sonrası 5 yıla kadar persistans (Çalışmalar MenACWY-TT-052/059)

Meningokokal grup	Zamanlama	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1. Ay ⁽¹⁾	356	%82,0 (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
	1. Yıl ⁽²⁾	350	%29,1 (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
	5. Yıl ⁽²⁾	141	%48,9 (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C	1. Ay ⁽¹⁾	359	%96,1 (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
	1. Yıl ⁽²⁾	336	%94,9 (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
	5. Yıl ⁽²⁾	140	%92,9 (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135	1. Ay ⁽¹⁾	334	%91,0 (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
	1. Yıl ⁽²⁾	327	%98,5 (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
	5. Yıl ⁽²⁾	138	%87,0 (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y	1. Ay ⁽¹⁾	364	%95,1 (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
	1. Yıl ⁽²⁾	356	%97,8 (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
	5. Yıl ⁽²⁾	142	%94,4 (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

İmmünojenite analizi, persistans ile ilgili her bir zaman noktasına adapte edilmiş ATP kohortunda yapılmıştır.

- (1) MenACWY-TT-052 Çalışması
- (2) MenACWY-TT-059 Çalışması

*hSBA testi GSK laboratuvarlarında yapılmıştır

rSBA titreleri MenACWY-TT-015 çalışmasında ilk aşılması tek doz NİMENRİX veya ACWY-PS olan 11-55 yaş arası bireylerde 10 yıllık bir süre boyunca belirlenmiştir. rSBA titrelerinin persistansı 2 uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. MenACWY-TT-020 (5 yaşa kadar) ve MenACWY-TT-99 (10 yaşa kadar). MenACWY-TT-99 çalışması aynı zamanda NİMENRİX veya ACWY-PS ile ilk aşılamadan 10 yıl sonra yapılan tek rapel NİMENRİX dozuna olan cevabı da incelemiştir. Sonuçlar tablo 14’te yer almaktadır.

Tablo 14: ilk dozun 11-55 yaş arası ergenlerde ve yetişkinlerde uygulandığı tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS) sonrası rSBA* titreleri, 10 yıla kadar persistans ve ilk aşılamadan 10 yıl sonra rapel sonrası doz uygulama (Çalışma MenACWY-TT-015/020/099)

Mening okokal grup	Zamamlama	NİMENRİX			ACWY-PS Aşısı		
		N	≥8 (%95GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1. Ay ⁽¹⁾	323	%100 (98,9; 100)	4945 (4452, 5493)	112	%100 (96,8; 100)	2190 (1858, 2582)
	4.yıl ⁽²⁾	43	%95,3 (84,2; 99,4)	365 (226; 590)	17	%76,5 (50,1; 93,2)	104 (31,0; 351)
	5.yıl ⁽²⁾	51	%84,3 (71,4; 93,0)	190 (108; 335)	19	%57,9 (33,5; 79,7)	37,0 (12,6; 109)
	10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	155	%78,1 (70,7; 84,3)	154 (108; 219)	52	%71,2 (56,9; 82,9)	75,1 (41,4; 136)
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	155	%100 (97,6; 100)	4060 (3384; 4870)	52	%100 (93,2; 100)	3585 (2751; 4672)
C	1. Ay ⁽¹⁾	341	%99,7 (98,4; 100)	10074 (8700, 11665)	114	%100 (96,8; 100)	6546 (5048; 8488)
	4.yıl ⁽²⁾	43	%76,7 (61,4; 88,2)	126 (61,6; 258)	17	%41,2 (18,4; 67,1)	16,7 (5,7; 48,7)
	5.yıl ⁽²⁾	51	%72,5 (58,3; 84,1)	78,5 (41,8; 147)	18	%38,9 (17,3; 64,3)	17,3 (6,0; 49,7)
	10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	154	%90,9 (85,2; 94,9)	193 (141; 264)	52	%88,5 (76,6; 95,6)	212 (110; 412)
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	155	%100 (97,6; 100)	13824 (10840; 17629)	52	%98,1 (89,7; 100)	3444 (1999; 5936)
W-135	1. Ay ⁽¹⁾	340	%99,7 (98,4; 100)	8577 (7615; 9660)	114	%100 (96,8; 100)	2970 (2439; 3615)
	4.yıl ⁽²⁾	43	%90,7 (77,9; 97,4)	240 (128; 450)	17	%17,6 (3,8; 43,4)	8,3 (3,6; 19,5)
	5.yıl ⁽²⁾	51	%86,3 (73,7; 94,3)	282 (146; 543)	19	%31,6 (12,6; 56,6)	15,4 (5,7; 41,9)
	10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	154	%71,4 (63,6; 78,4)	166 (107; 258)	52	%21,2 (11,1; 34,7)	10,9 (6,1; 19,3)
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	155	%100 (97,6; 100)	23431 (17351; 31641)	52	%98,1 (89,7; 100)	5793 (3586; 9357)
Y	1. Ay ⁽¹⁾	340	%100 (98,9; 100)	10315 (9317; 11420)	114	%100 (96,8; 100)	4574 (3864; 5414)
	4.yıl ⁽²⁾	43	%86,0 (72,1; 94,7)	443 (230; 853)	17	%47,1 (23,0; 72,2)	30,7 (9,0; 105)
	5.yıl ⁽²⁾	51	%92,2 (81,1; 97,8)	770 (439; 1351)	19	%63,2 (38,4; 83,7)	74,1 (21,9; 250)
	10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	154	%86,4 (79,9; 91,4)	364 (255; 519)	52	%61,5 (47,0; 74,7)	56,0 (28,8; 109)
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	155	%100 (97,6; 100)	8958 (7602; 10558)	52	%100 (93,2; 100)	5138 (3528; 7482)

İmmünojenisite analizi ATP kohortlarında aşılama sonrası 1. ay ve 5. yılda ve rapel ATP kohortlarında yapılmıştır.

- (1) MenACWY-TT-015 Çalışması
- (2) MenACWY-TT-020 Çalışması
- (3) MenACWY-TT-099 Çalışması

(4) Kan örnekleri 10.yıldaki rapel dozdan 1 ay sonra alınmıştır

* rSBA analizi primer aşılama örneklerinden 1 ay sonra GSK laboratuvarlarında yapılmıştır ve sonraki örnekleme zaman noktalarında İngiltere'de bulunan PHE laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Ayrı bir çalışmada (MenACWY-TT-085) 56 yaş ve üzerinde 194 Lübnanlı yetişkine (56-65 yaşında 133 ve >65 yaşında 61 gönüllü) tek doz NİMENRİX uygulanmıştır. Aşılama öncesi rSBA titreleri (GSK laboratuvarlarında ölçülmüş) ≥ 128 olan gönüllü yüzdesi %45 (grup C) ile %62 (grup Y) arasında değişmiştir. Genel olarak aşılama sonrası birinci ayda rSBA titreleri ≥ 128 olan gönüllü yüzdesi %93 (grup C) ile %97 (grup Y) arasında değişmiştir.

>65 yaş altı grubunda aşılama sonrası birinci ayda rSBA titreleri ≥ 128 olan gönüllü yüzdesi %90 (grup A) ile %97 (grup Y) arasında değişmiştir.

Neisseria meningitidis'e karşı konjuge bir meningokokal aşısı ile önceden aşılanan kişiler için tekrar doz yanıtı

Monovalent (MenC-CRM) veya dört değerlikli konjuge meningokokal aşısı (MenACWY-TT) ile daha önce aşılanmış 12 ay ve üstü bireylerde, NİMENRİX tekrar dozu yapılarak çalışma yapıldı. Primer aşısındaki antijen (ler)e güçlü anamnestic yanıt gözlenmiştir (bkz. tablo 5, 6, 10, 12 ve 14).

Neisseria meningitidis'e karşı düz polisakarid bir aşısı ile aşılanan kişilerde NİMENRİX yanıtı
4,5-34 yaşlarındaki bireylerde gerçekleştirilen MenACWY-TT-021 çalışmasında, ACWY-PS aşısı ile aşılandıktan 30 ve 42 ay sonra uygulanan NİMENRİX'in immünojenitesi ile, yaş eşleşmeli ve önceki 10 yıl içinde herhangi bir meningokokal aşısı ile aşılanmamış olan bireylere uygulanan NİMENRİX'in immünojenitesi karşılaştırılmıştır. Meningokokal aşısı geçmişine bakılmaksızın, tüm bireylerde (A, C, W-135, Y) tüm aşısı gruplarına karşı bir bağışıklık yanıtı (rSBA titresi ≥ 8) gözlenmiştir. NİMENRİX'ten 30-42 ay önce ACWY-PS aşısı uygulanan bireylerde rSBA GMT anlamlı derecede düşüktü fakat tüm bireylerde 4 meningokokal grup için rSBA titreleri ≥ 8 'dir (bkz. bölüm 4.4)

2-17 yaş arasında anatomik veya fonksiyonel asplenisi olan çocuklar

MenACWY-TT-084 çalışmasında, anatomik veya fonksiyonel asplenisi olan 43 bireyin ve aynı yaşlara sahip normal splenik fonksiyonu olan 43 bireyin, 2 ay arayla iki doz uygulanan NİMENRİX dozuna karşı bağışıklık yanıtları karşılaştırılmıştır. İlk dozun uygulanmasından bir ay sonra ve ikinci dozun uygulanmasından bir ay sonra iki gruptaki bireylerin rSBA ≥ 8 ve ≥ 128 ve hSBA ≥ 4 ve ≥ 8) titreleri benzer yüzdelere sahiptir.

Tek doz NİMENRİX'in etkileri

2018 yılında Hollanda NİMENRİX'i 14 aylık bebeklerde tek doz olarak meningokokal C konjuge aşısının yerine ulusal bağışıklama programına dahil etmiştir. 2018 yılında ayrıca 14-18 yaş arası adölesanlar için tek doz NİMENRİX ile bir yakalama kampanyası başlatılmış ve 2020 yılında rutin hale gelmiş ve bebek ve adölesan ulusal bağışıklama programına öncül olmuştur. 2 yıl içinde grup C, W ve Y'nin sebep olduğu meningokokal hastalıkların insidansı

14-18 yaş arası bireylerde %100 (%95 GA: 14, 100), aşıya ulaşımı olan tüm yaş gruplarında (direkt etki) %85 (%95 GA: 32, 97) ve aşıya erişimi olmayan yaş gruplarında (dolaylı etki) %50 (%95 GA: 28,65) oranında belirgin şekilde azalmıştır. NİMENRİX'in etkisini oluşturan asıl etmen grup W tarafından oluşan hastalığın azalması olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz

Sukroz

Trometamol

Çözücü

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

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, 48 aydır.

Aşının sulandırıldıktan sonraki raf ömrü için bkz. bölüm 6.4.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Sulandırıldıktan sonra aşı hemen uygulanmalıdır. Bekletme önerilmemekle birlikte, aşı sulandırıldıktan sonra 30°C'de 8 saate kadar kullanılabilir. 8 saat içinde kullanılmamışsa, aşığı uygulamayınız.

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: 1 adet flakon, 1 adet kullanıma hazır enjektör ve 2 adet iğne

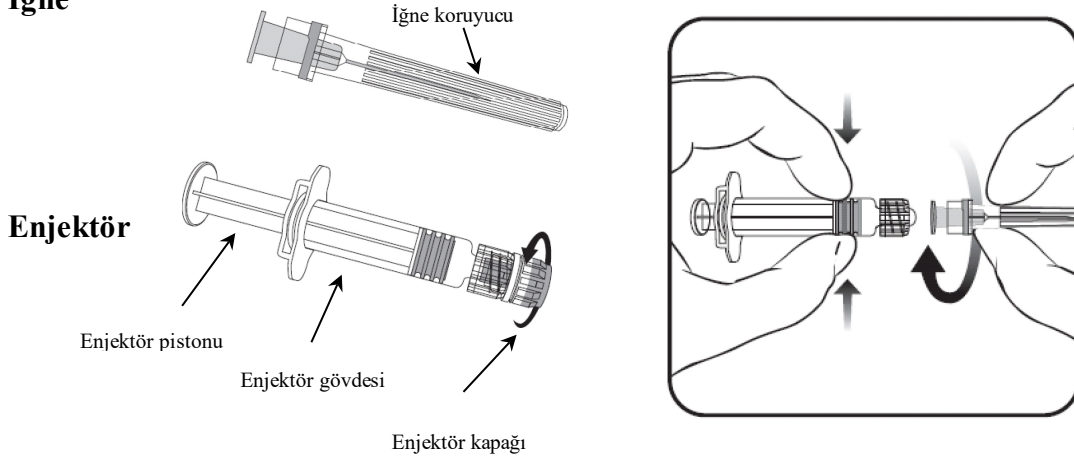
6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” 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 (vidasız) olabilir. Bu durumda iğne çevrilmeden takılmalıdır.

İğne



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.
4. 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 aşığı kullanmadan atınız.

Sulandırıldıktan sonra aşı hemen uygulanmalıdır.
Aşığı uygulamak için yeni bir iğne kullanılması gerekmektedir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy-İSTANBUL
Telefon no: (212) 310 70 00
Faks no: (212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

2016/98

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.2016
Ruhsat yenileme tarihi: 25.06.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ