

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

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

¹ tetanoz 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 infantlar*	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 infantlar**	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 antikör persistans verileri aşılamaı sonrası 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 yaşı altındaki infantlarda aşının uyluğun anterolateral bölümüne uygulanması önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5). 1 yaşındaki büyük bireylerde aşı uyluğun anterolateral bölümüne veya deltoid kasa uygulanabilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Böbrek/Karaciğer Yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

NİMENRİX, 6 haftadan büyük infant ve çocuklarda kullanılır.

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

Geriatrik 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**Takip edilebilirlik**

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

NİMENRİX, hiçbir koşulda damar içine, deri içine ya da deri altına uygulanmamalıdır.

Aşılama öncesi tıbbi geçmişin gözden geçirilmesi (özellikle daha önceki aşılama ve istenmeyen olayların ortaya çıkma ihtimali ile ilişkili olarak) ve klinik muayene, iyi klinik uygulamaların bir parçasıdır.

Bütün aşılarda olduğu gibi aşının uygulaması sonrasında nadir olarak anafilaktik bir olay ortaya çıkması ihtimaline karşı uygun tıbbi tedavi ve gözetim her zaman hazır bulundurulmalıdır.

Araya giren hastalık

Diğer aşılarda olduğu gibi akut ciddi ateşli hastalığı olan kişilerde NİMENRİX ile aşılama ertelenmelidir. Soğuk algınlığı gibi minör bir enfeksiyon varlığı aşılamının ertelenmesine sebep olmamalıdır.

Senkop

Özellikle adölesanlarda 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 önceden alınmış olması önemlidir.

Trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları

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 immün yanıt sağlanamaması beklenebilir.

Ailesel kompleman eksikliği olan kişiler (örneğin, C5 veya C3 eksiklikleri) 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 artmış risk altındadırlar.

Meningokokal hastalığa karşı koruma

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

Aşılanan tüm kişilerde bir koruyucu bağışıklık yanıtı meydana gelmeyebilir.

Daha önce polisakkarit meningokokal aşılarla aşılamanın etkisi

Daha önce bir polisakkarit meningokokal aşısıyla ve 30-42 ay sonra NİMENRİX ile aşılamanın bireylerin tavşan komplemanı kullanan bir serum bakterisidal assay yöntemiyle (rSBA) ölçülen Geometrik Ortalama Titreleri (GMT), önceki 10 yıl içinde herhangi bir meningokokal aşısı yapılmamış olan bireylerden daha düşüktür (bkz. bölüm 5.1). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

Aşılamadan önce anti-tetanoz antikor verilmemesinin etkisi

NİMENRİX'in yaşamın ikinci yılında difteri ve tetanoz toksikoidi, asellüler 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 serogruplarına karşı daha düşük rSBA GMT'leriyle sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.5). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir.

6 aydan büyük-12 aydan küçük infantlarda 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) titreleri ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. 6 aydan büyük 12 aydan küçük bir infant, özellikle W-135 ve/veya Y gruplarına maruz kalma

nedeniyle invaziv meningokokal hastalık riski altında ise, 2 aylık bir aralıktan sonra ikinci bir NİMENRİX dozunun uygulanması düşünülebilir.

12-14 ay arası bebeklerde bağışıklık cevapları

12-14 aylık bebeklerde, bir doz NİMENRİX uygulamasından bir ay sonra ve iki aylık aralıkla iki doz NİMENRİX uygulandıktan bir 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 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 meningokokal 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 serogrupa karşı antikor azalması ile ilgili olarak, serum bakterisidal antikor titrelerinin persistansı bölümüne bakınız.

Serum bakterisidal antikor titrelerinin persistansı

NİMENRİX uygulamasını takiben, hSBA kullanıldığında, grup A'ya karşı serum bakterisidal 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 önceki dozunu yaklaşık olarak bir yıldan daha uzun bir süre önce alan bireylerde rapel dozunun uygulanması düşünülebilir.

A, C, W-135 ve Y grupları için zamanla antikor titrelerinde bir düşüş gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik önemi bilinmemektedir. Bebeklik çağında 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 olsa da NİMENRİX tetanoz aşısı yerine kullanılmaz.

NİMENRİX'in yaşamın ikinci yılında TT içeren bir aşıyla birlikte veya ondan bir ay önce uygulanması TT'ye verilen yanıtı bozmaz ya da güvenliliği anlamlı derecede etkilemez. 2 yaşın üzerindeki veriler mevcut değildir.

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

İnfanrlarda, 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 (MMR) aşısı, kızamık-kabakulak-kızamıkçık-suçiçeği (MMRV) 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 (HBV, IPV veya Hib) ile kombine DTaP aşıları dahil olmak üzere, kombine difteri-tetanoz-asellüler boğmaca (DTaP) aşılarıyla ve 13-valanlı konjuge pnömokokal aşısı ile eş zamanlı olarak uygulanabilir.

9 ila 25 yaş arasındaki bireylerde NİMENRİX, rekombinant bivalan [Tip 16 ve 18] insan papillom virüsü aşısı (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 Assay(OPA) antikor GMT'leri gözlenmiştir. Bu gözlemin klinik anlamı bilinmemektedir. Eşzamanlı uygulamanın diğer dokuz pnömokokal serotipe karşı bağışıklık cevabı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

9 ila 25 yaş arasındaki bireylerde, kombine tetanoz toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve asellüler 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. Kişilerin %98'inden fazlası, önceden belirlenmiş eşik değerin üzerinde anti-PT, FHA veya PRN konsantrasyonlarına ulaşmıştır. 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 enjektabl aşı ile aynı zamanda verilecekse, aşılar her zaman farklı enjeksiyon bölgelerine uygulanmalıdır.

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda NİMENRİX kullanımı hakkında kısıtlı deneyim mevcuttur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NİMENRİX gebelik sırasında yalnızca açıkça gerekli olduğunda ihtiyaç duyulduğunda ve muhtemel faydalar fetüs için potansiyel risklerden fazla ise kullanılmalıdır.

NİMENRİX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

NİMENRİX'in insan sütünden atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

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

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvanlar üzerindeki çalışmalar, NİMENRİX'in 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 almaktadır. Bu birleştirilmiş analiz 3.079 bebek (12-23 ay arası), 2-5 yaş arası 909 çocuk, 6 ve 10 yaş arası 990 çocuk, 11 ve 17 yaş arası 2.317 ergen ve 18 ve 55 yaş arası 2.326 yetişkini içermektedir.

- İlk doz sırasında 6 ila 12 haftalık olan infantlarda yapılan bir çalışma (MenACWY-TT-083 çalışması) verilerine göre, 2 veya 3 dozluk bir primer NİMENRİX serisi uygulanan 1.052 kişiye en az bir doz ve 1.008'ine yaklaşık 12 aylık olduklarında bir rapel doz NİMENRİX uygulanmıştır.

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

Lokal ve genel advers reaksiyonlar

6-12 hafta ya da 12-14 ay yaş grubunda 2 ay arayla 2 doz NİMENRİX alan gruplarda, birinci ve ikinci dozlar benzer lokal ve sistemik reaktojenite ile ilişkilendirildi.

NİMENRİX veya diğer konjuge ya da polisakkarit meningokokal 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 bireylerin katıldığı çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimler sonucu raporlanmıştır. 55 yaşından büyük bireylerde 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 $< 1/100$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve Lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor***: Lenfadenopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık***

Bilinmiyor: Anafilaksi***

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
Seyrek :	Febril konvülsiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:	Diyare, kusma, bulantı *
---------	--------------------------

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan:	Kaşıntı, ürtiker, döküntü**
-----------------	-----------------------------

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:	Miyalji, ekstremitelerde ağrı
-----------------	-------------------------------

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:	Ateş, yorgunluk ve enjeksiyon yerinde şişme, ağrı, kızarıklık
Yaygın:	Enjeksiyon yerinde hematom *
Yaygın olmayan:	Halsizlik, enjeksiyon yerinde sertleşme, kaşıntı, sıcaklık, uyuşma
Bilinmiyor***:	Enjeksiyon yerinde sıklıkla eritemle seyreden, bazen komşu eklemi ya da bütün ekstremitayı içine alan yaygın şişlik

*Bulantı ve uygulama bölgesi hematomu infantlarda yaygın olmayan bir sıklıkta ortaya çıkmıştır.

**Döküntü infantlarda yaygın bir sıklıkta ortaya çıkmıştır.

*** Pazarlama sonrası ortaya çıkan yan etkiler

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, Meningokok A, C, Y, W-135, antijen ile konjuge tetravalan saflaştırılmış polisakkaritler

ATC kodu: J07AH08

Etki mekanizması

Anti-kapsüler meningokokal antikorlar, kompleman aracılı bakterisid etki ile 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.

İnfanlarda immünojenite

MenACWY-TT-083 çalışmasında, ilk doz 6-12 haftalıkken, ikinci doz 2 aylık bir süre sonrasında ve üçüncü doz (rapel) yaklaşık 12 aylıkken verilmiştir. DTaP-HBV-IPV/Hib aşıları ve 10 valanlı pnömokokal konjuge aşı birlikte uygulamıştır. NİMENRİX dört meningokokal serogruba karşı tablo 1'deki rSBA ve hSBA titrelerini sağlamıştır. İkinci dozdan bir ay sonra rSBA titreleri ≥ 8 olarak değerlendirildiğinde, NİMENRİX, grup C'ye karşı ruhsatlı MenC-CRM ve MenC-TT aşılarının oluşturduğu yanıtla non inferior bir yanıt oluşturmuştur.

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

Tablo 1: İlk doz 6-12 haftalık infanlarda uygulanmak üzere iki ay arayla verilen iki doz NİMENRİX (veya MenC-CRM veya MenC-TT) ve 12. aylıkken yapılan rapel sonrasında rSBA ve hSBA titreleri (MenACWY-TT-083 çalışması)

Meningokokal Grup	Aşı grubu	Zaman	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	NİMENRİX	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	456	%97,4 (95,4;98,6)	203 (182;227)	202	%96,5 (93;98,6)	157 (131;188)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	462	%99,6 (98,4;99,9)	1.561 (1.412;1.725)	214	%99,5 (97,4;100)	1.007 (836;1.214)
C	NİMENRİX	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	456	%98,7 (97,2;99,5)	612 (540;693)	218	%98,6 (96;99,7)	1.308 (1.052;1.627)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	463	%99,8 (98,8;100)	1.177 (1.059;1.308)	221	%99,5 (97,5;100)	4.992 (4.086;6.100)
	MenC-CRM aşısı	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	455	%99,6 (98,4;99,9)	958 (850;1.079)	202	%100 (98,2;100)	3.188 (2.646;3.841)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	446	%98,4 (96,8;99,4)	1.051 (920;1.202)	216	%100 (98,3;100)	5.438 (4.412;6.702)

	MenC-TT aşısı	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	457	%100 (99,2;100)	1.188 (1.080;1.307)	226	%100 (98,4;100)	2.626 (2.219;3.109)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	459	%100 (99,2;100)	1.960 (1.776;2.163)	219	%100 (98,3;100)	5.542 (4.765;6.446)
W	NİMENRİX	Doz 2 sonrası ⁽¹⁾	455	%99,1 (97,8;99,8)	1.605 (1.383;1.862)	217	%100 (98,3;100)	753 (644;882)
		Rapel sonrası ⁽¹⁾	462	%99,8 (98,8;100)	2.777 (2.485;3.104)	218	%100 (98,3;100)	5.123 (4.504;5.826)
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)	2.954 (2.498;3.493)

İmmünojenisite analizi, ilgili protokole uygun (ATP) kohortlarında yapılmıştır.

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

** hSBA, GSK laboratuvarlarında analiz edilmiştir.

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

MenACWY-TT-087 çalışmasında, infantlar 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 üç primer doz ve takiben 15-18'inci aylarda rapel doz almışlardır. 6. ayda uygulanan tek bir primer doz, rSBA titreleri ≥ 8 olan bireylerin yüzdeleri hesaplandığında, dört meningokokal serogruba karşı güçlü rSBA titreleri sağlamıştır. Bu yüzdeler üç dozlu primer serinin en son uygulanan dozu sonrası cevaplar ile karşılaştırılabilir. Rapel doz, iki dozlama grubu arasında karşılaştırılabilir şekilde dört meningokokal serogruba karşı güçlü cevaplar oluşturmuştur. Sonuçlar tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: İnfantlarda 6 aylıkken uygulanan tek doz NİMENRİX'in ardından ve 15-18 aylıkken uygulanan rapel öncesi ve sonrası rSBA ve hSBA titreleri (MenACWY-TT-087 çalışması)

Meningokokal grup	Zaman noktası	rSBA*			hSBA**		
		N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1 Doz sonrası ⁽¹⁾	163	%98,8 (95,6;99,9)	1.333 (1.035;1.716)	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)	2.762 (2.310;3.303)	83	%100 (95,7;100)	1.416 (1.140;1.758)

Meningokokal grup	Zaman noktası	rSBA*			hSBA**		
		N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
C	1 Doz 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)	2.525 (2.102;3.033)	92	%100 (96,1;100)	13.360 (10.953;16.296)
W	1 Doz sonrası ⁽¹⁾	163	%93,9 (89;97)	1.256 (917;1.720)	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)	3.145 (2.637;3.750)	59	%100 (93,9;100)	9.016 (7.045;11.537)
Y	1 Doz sonrası ⁽¹⁾	163	%98,8 (95,6;99,9)	1.470 (1.187;1.821)	52	%92,3 (81,5;97,9)	195 (118;323)
	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)	2.749 (2.301;3.283)	69	%100 (94,8;100)	5.978 (4.747;7.528)

İmmünojenisite analizi, primer ATP kohortlarında yapılmıştır.

*rSBA analizi Birleşik Krallık'taki PHE laboratuvarları tarafından yapılmıştır.

**hSBA analizi Kanada'daki Neomed'de yapılmıştır.

⁽¹⁾ Aşılamadan 1 ay sonra kan numunesi alınmıştır.

hSBA titrelerinin ölçümü MenACWY-TT-087 çalışmasında ikincil sonlanım noktasıdır. , Her iki dozlama şemasında da A ve C serogrubuna karşı benzer yanıtlar elde edilmiş olsa da, 6 aylık infantlara uygulanan tek doz, sırasıyla W-135 ve Y serogrupları açısından 2,4 ve 6 aylık dönemlerde uygulanan şemaya göre sırasıyla [%87,2 (%95 GA: 74,3; 95,2) ve %92,3 (%95 GA:81,5; 97,9) [%100 (%95 GA: 96,6; 100) ve %100 (%95 GA: 97,1; 100)] olacak şekilde daha düşük ≥8 hSBA titreleri ile ilişkiliydi (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, dört meningokokal grubuna karşı SBA titreleri oluşturdu ve serogrup C rSBA titreleri lisanslı bir MenC-CRM aşısı ile rSBA titreleri ≥ 8 olan bireylerin yüzdesi açısından karşılaştırılabilir düzeydeydi. MenACWY-TT-039 çalışmasında hSBA ikincil sonlanım noktası olarak da ölçülmüştür. Sonuçlar tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: 12-23 aylık bebeklerde tek doz NİMENRİX (veya MenC-CRM) sonrası SBA* 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	NİMENRİX	354	%99,7 (98,4;100)	2.205 (2.008; 2.422)	338	%77,2 (72,4;81,6)	19,0 (16,4;22,1)	183	%98,4 (95,3;99,7)	3.170 (2.577;3.899)
C	NİMENRİX	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;1.021)
	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	NİMENRİX	354	%100 (99;100)	2.682 (2.453; 2.932)	336	%87,5 (83,5;90,8)	48,9 (41,2;58,0)	186	%98,4 (95,4;99,7)	4.022 (3.269;4.949)
Y	NİMENRİX	354	%100 (99;100)	2.729 (2.473; 3.013)	329	%79,3 (74,5;83,6)	30,9 (25,8;37,1)	185	%97,3 (93,8;99,1)	3.168 (2.522;3.979)

İmmünojenite analizi ATP kohortlarında yapılmıştır.

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

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

* SBA analizleri GSK laboratuvarlarında yapılmıştır.

Bebeklerde uzun dönem immünojenisite

MenACWY-TT-104 çalışması, 12 ila 14 aylık bebeklerde NİMENRİX'in 1 veya 2 dozunun (2 ay arayla verilen) ardından 1 ay sonra immünojenisiteyi ve yanıtın 5 yıla kadar persistansını değerlendirdi. Bir veya iki dozdan bir ay sonra, NİMENRİX dört meningokokal serogruba karşı rSBA titreleri oluşturdu ve rSBA titreleri ≥8 olan bireylerin yüzdesi ve GMT açısından benzerdi. İkincil bir sonlanım noktası olarak hSBA titreleri ölçüldü. Bir veya iki dozdan bir ay sonra, NİMENRİX iki doz verildiğinde bir doza kıyasla hSBA titreleri ≥8 olan bireylerin yüzdesi açısından gruplar W-135 ve Y'ye karşı daha yüksek yanıtlar oluşturdu (bkz. bölüm 4.4). NİMENRİX, iki doz verildiğinde bir doza kıyasla gruplar A ve C'ye karşı hSBA titreleri ≥8 olan deneklerin yüzdesi açısından benzer hSBA titreleri oluşturdu. 5. yılda, tüm gruplara karşı hSBA titreleri ≥8 olan bireylerin yüzdeleri açısından bir ve iki doz arasında sadece küçük bir antikor persistansı farkı gözlemlendi. 5. yılda gruplar C, W-135 ve Y'ye karşı antikor persistansı gözlemlendi. Bir ve iki dozdan sonra, grup C için hSBA titreleri ≥8 olan bireylerin yüzdeleri sırasıyla %60,7 ve %67,8, grup W-135 için %58,9 ve %63,6 ve grup Y

için %61,5 ve %54,2 idi. Grup A için, bir veya iki doz alan bireylerin sırasıyla %27,9 ve %17,9'u ≥ 8 hSBA titresine sahipti. Sonuçlar tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: İlk dozun 12-14 aylık bebeklere uygulandığı tek veya çift doz NİMENRİX sonrası rSBA ve hSBA titreleri ve 5 yıla kadar persistans (MenACWY-TT-104 çalışması)

Meningokokal grup	Nimenrix doz grubu	Zaman noktası (1)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1 Doz	Doz 1 sonrası	180	%97,8 (94,4;99,4)	1.437 (1.118;1.847)	74	%95,9 (88,6;99,2)	118 (86,8;161)
		1.yıl	167	%63,5 (55,7;70,8)	62,7 (42,6;92,2)	70	%35,1 (25,9;49,5)	6,1 (4,1;8,9)
		3.yıl	147	%46,9 (38,7;55,3)	29,7 (19,8;44,5)	55	%36,4 (23,8;50,4)	5,8 (3,8;8,9)
		5.yıl	133	%58,6 (49,8;67,1)	46,8 (30,7;71,5)	61	%27,9 (17,1;40,8)	4,4 (3,1;6,2)
	2 Doz	Doz 1 sonrası	158	%96,8 (92,8;99)	1.275 (970;1.675)	66	%97 (89,5;99,6)	133 (98,1;180)
		Doz 2 sonrası	150	%98 (94,3;99,6)	1.176 (922;1.501)	66	%97 (89,5;99,6)	170 (126;230)
		1.yıl	143	%70,6 (62,4;77,9)	76,6 (50,7;115,7)	62	%35,5 (23,7;48,7)	6,4 (4,2;10)
		3.yıl	121	%54,5 (45,2;63,6)	28,5 (18,7;43,6)	50	%36 (22,9;50,8)	5,4 (3,6;8)
		5.yıl	117	%65,8 (56,5;74,3)	69,9 (44,7;109,3)	56	%17,9 (8,9;30,4)	3,1 (2,4;4)
	1 Doz	Doz 1 sonrası	179	%95 (90,7;97,7)	452 (346;592)	78	%98,7 (93,1;100)	152 (105;220)
		1.yıl	167	%49,1 (41,3;56,9)	16,2 (12,4;21,1)	71	%81,7 (70,7;89,9)	35,2 (22,5;55,2)
		3.yıl	147	%35,4 (27,7;43,7)	9,8 (7,6;12,7)	61	%65,6 (52,3;77,3)	23,6 (13,9;40,2)
		5.yıl	132	%20,5 (13,9;28,3)	6,6 (5,3;8,2)	61	%60,7 (47,3;72,9)	18,1 (10,9;30)

C	2 Doz	Doz 1 sonrası	157	%95,5 (91;98,2)	369 (281;485)	70	%95,7 (88;99,1)	161 (110;236)
		Doz 2 sonrası	150	%98,7 (95,3;99,8)	639 (522;783)	69	%100 (94,8;100)	1.753 (1.278;2.404)
		1.yıl	143	%55,2 (46,7;63,6)	21,2 (15,6;28,9)	63	%93,7 (84,5;98,2)	73,4 (47,5;113,4)
		3.yıl	121	%33,9 (25,5;43)	11,5 (8,4;15,8)	56	%67,9 (54;79,7)	27 (15,6;46,8)
		5.yıl	116	%28,4 (20,5;37,6)	8,5 (6,4;11,2)	59	%67,8 (54,4;79,4)	29,4 (16,3;52,9)
W-135	1 Doz	Doz 1 sonrası	180	%95 (90,8;97,7)	2.120 (1.601;2.808)	72	%62,5 (50,3;73,6)	27,5 (16,1;46,8)
		1.yıl	167	%65,3 (57,5;72,5)	57,2 (39,9;82)	72	%95,8 (88,3;99,1)	209 (149,9; 291,4)
		3.yıl	147	%59,2 (50,8;67,2)	42,5 (29,2;61,8)	67	%71,6 (59,3;82)	30,5 (18,7;49,6)
		5.yıl	133	%44,4 (35,8;53,2)	25 (16,7;37,6)	56	%58,9 (45;71,9)	20,8 (11,6;37,1)
	2 Doz	Doz 1 sonrası	158	%94,9 (90,3;97,8)	2.030 (1.511;2.728)	61	%68,9 (55,7;80,1)	26.2 (16,0;43)
		Doz 2 sonrası	150	%100 (97,6;100)	3.533 (2.914;4.283)	70	%97,1 (90,1;99,7)	757 (550;1.041)
		1.yıl	143	%77,6 (69,9;84,2)	123 (82,7;183)	65	%98,5 (91,7; 100)	232,6 (168,3; 321,4)
		3.yıl	121	%72,7 (63,9;80,4)	92,9 (59,9;144)	54	%87 (75,1;94,6)	55,5 (35,3;87,1)
		5.yıl	117	%50,4 (41;59,8)	37,1 (23,3;59)	44	%63,6 (47,8;77,6)	19,5 (10,7;35,2)
	1 Doz	Doz 1 sonrası	180	%92,8 (88;96,1)	952 (705;1.285)	71	%67,6 (55,5;78,2)	41,2 (23,7;71,5)
		1.yıl	167	%73,1 (65,7;79,6)	76,8 (54,2;109)	62	%91,9 (82,2;97,3)	144 (97,2;214,5)
		3.yıl	147	%61,9 (53,5;69,8)	58 (39,1;86)	64	%53,1 (40,2;65,7)	17,3 (10,1;29,6)
		5.yıl	133	%47,4 (38,7;56,2)	36,5 (23,6;56,2)	65	%61,5 (48,6;73,3)	24,3 (14,3;41,1)
Y		Doz 1 sonrası	157	%93,6 (88,6;96,9)	933 (692;1.258)	56	%64,3 (50,4;76,6)	31,9 (17,6;57,9)

2 Doz	Doz 2 sonrası	150	%99,3 (96,3;100)	1.134 (944;1.360)	64	%95,3 (86,9;99)	513 (339;775)
	1.yıl	143	%79,7 (72,2;86)	112,3 (77,5;162,8)	58	%87,9 (76,7;95)	143,9 (88,5;233,8)
	3.yıl	121	%68,6 (59,5;76,7)	75,1 (48,7;115,9)	52	%61,5 (47;74,7)	24,1 (13,3;43,8)
	5.yıl	117	%58,1 (48,6;67,2)	55,8 (35,7;87,5)	48	%54,2 (39,2;68,6)	16,8 (9;31,3)

İmmünojenite analizi, ATP kohortlarında yapılmıştır.

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

*rSBA analizi PHE laboratuvarlarında yapılmıştır.

**hSBA analizi GSK laboratuvarlarında yapılmıştır.

rSBA ve hSBA titreleri, MenACWY-TT-027 çalışmasında 12 ila 23 aylıkken bir doz NİMENRİX veya MenC-CRM ile aşılamanın çocuklarda 10 yılın ardından belirlendi.

SBA titrelerinin persistansı iki uzatma çalışmasıyla değerlendirildi: MenACWY-TT-032 (5 yıla kadar) ve MenACWY-TT-100 (10 yıla kadar). MenACWY-TT-100 çalışması ayrıca başlangıçta NİMENRİX veya MenC-CRM ile aşılandıktan 10 yıl sonra uygulanan tek bir NİMENRİX rapel dozuna yanıtı değerlendirdi. Sonuçlar tablo 5'te yer almaktadır (bkz. bölüm 4.4)

Tablo 5: 12-23 aylık bebeklerde tek doz Nimenrix (veya MenC-CRM) ve ilk aşılama 10 yıl sonra uygulanan rapel sonrası rSBA ve hSBA titreleri, 10 yıla kadar persistans (MenACWY-TT-027/032/100 çalışması)

Meningo kokal grup	Aşı grubu	Zaman noktası	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	NİMENRİX	1.ay ⁽¹⁾	222	%100 (98,4;100)	3.707 (3.327;4.129)	217	%91,2 (86,7;94,6)	59 (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)
		4.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;77,7)	28,9 (16,4;51)	59	%25,4 (15;38,4)	4,2 (3;5,9)

		(Rapel sonrası) (3,4)	62	%98,4 (91,3;100)	5.122 (3.726;7.043)	62	%100 (94,2;100)	1.534 (1.112;2.117)
C	NİMENRİX	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)	48	%91,7 (80;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)	7.164 (5.478;9.368)	59	%100 (93,9;100)	33.960 (23.890; 48.274)
	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 (44,4;97,5)	137 (22,6;832)	10	%70 (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;259)	15	%93,3 (68,1;99,8)	117 (40;344)
		(Rapel sonrası) (3,4)	16	%100 (79,4;100)	5.793 (3.631;9.242)	15	%100 (78,2;100)	42.559 (20.106; 90.086)
W-135	NİMENRİX	1. ay ⁽¹⁾	222	%100 (98,4;100)	5.395 (4.870;5.976)	177	%79,7 (73;85,3)	38,8 (29,7;50,6)
		4. yıl ⁽²⁾	45	%60 (44,3;74,3)	50,8 (24;108)	45	%84,4 (70,5;93,5)	76,9 (44;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)	25.911 (19.120; 35.115)	62	%100 (94,2;100)	11.925 (8.716; 16.316)

Y	NİMENRİX	1. ay ⁽¹⁾	222	%100 (98,4;100)	2.824 (2.529;3.153)	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 (65,4;90,4)	70,6 (38,7;129)
		10. yıl ⁽³⁾	62	%45,2 (32,5;58,3)	27,4 (14,7;51)	56	%42,9 (29,7;56,8)	9,1 (5,5;15,1)
		(Rapel sonrası) (3,4)	62	%98,4 (91,3;100)	7.661 (5.263;11.150)	61	%100 (94,1;100)	12.154 (9.661; 15.291)

- (1) İmmünojenisite analizi, aşılamadan 1. ay ve 5. yıl sonra ATP kohortları ve rapel ATP kohortu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Meningokokal serogrup C'ye suboptimal yanıt veren denekler (önceden tanımlanmış eşik değerin altında SBA titreleri ile tanımlanır) 6. yıldan önce ek bir MenC aşısı dozu almışlardır. Bu denekler, 4. ve 5. yıllarda analizden çıkarıldı, ancak 10. yılda analize dahil edildi. 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 Birleşik Krallık'ta 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 aşılamadan 4 yıl sonra uygulanmıştır. Sonuçlar tablo 6'da verilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 6: 12-23 aylık bebeklerde tek doz NİMENRİX (veya MenC-CRM) sonrası rSBA ve hSBA titreleri, 4. yıldaki persistans ve ilk aşılamadan 4 yıl sonra yapılan rapel sonrası cevap ve rapel aşılamayı takiben 6 yıla kadar persistans (MenACWY-TT-039/048/102 çalışması)

Meningo kokal grup	Aşı grubu	Zaman noktası	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (95% GA)	GMT (%95 GA)
A	NİMENRİX	1. ay ⁽¹⁾	354	%99,7 (98,4;100)	2.205 (2.008; 2.422)	338	%77,2 (72,4; 81,6)	19 (16,4;22,1)
		4. yıl ⁽²⁾ (Rapel NİMENRİX 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)	7.173 (6.389; 8.054)	202	%99,5 (97,3;100)	1.343 (11.19;1.612)
		Rapel dozdan 5 yıl sonra ⁽⁴⁾	137	%89,8 (83,4;94,3)	229 (163;322)	135	%53,3 (44,6; 62)	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)	14,4 (10,5;19,7)
C	NİMENRİX	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 NİMENRİX öncesi)	213	%39,9 (33,3;46,8)	12,1 (9,6;15,2)	200	%73 (66,3;9)	31,2 (23;42,2)
		(Rapel sonrası) ^(2,3)	215	%100 (98,3;100)	4.512 (3.936; 5.172)	209	%100 (98,3;100)	15.831 (13.626; 18.394)
		Rapel dozdan 5 yıl sonra ⁽⁴⁾	137	%80,3 (72,6;86,6)	66 (48,1;90,5)	136	%99,3 (96;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)
		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)

	MenC-CRM aşısl	4. yıl ⁽²⁾ (Rapel MenC- CRM ₁₉₇)	43	%37,2 (23;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)	3.718 (2.596; 5.326)	33	%100 (89,4;100)	8.646 (5.887; 12.699)
		Rapel dozdan 5 yıl sonra ⁽⁴⁾	23	%78,3 (56,3;92,5)	47,3 (19;118)	23	%100 (85,2;100)	241 (139;420)
		Rapel dozdan 6 yıl sonra ⁽⁴⁾	23	%65,2 (42,7;83,6)	33 (14,7;74,2)	23	%95,7 (78,1;99,9)	169 (94,1;305)
W-135	NİMENRİX	1. ay ⁽¹⁾	354	%100 (99;100)	2.682 (2.453; 2.932)	336	%87,5 (83,5;90,8)	48,9 (41,2;58)
		4. yıl ⁽²⁾ (Rapel NİMENRİX 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)	10.950 (9.531; 12.579)	192	%100 (98,1;100)	14.411 (12.972; 16.010)
		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	NİMENRİX	1. ay ⁽¹⁾	354	100% (99;100)	2.729 (2.473; 3.013)	329	%79,3 (74,5;83,6)	30,9 (25,8;37,1)
		4. yıl ⁽²⁾ (Rapel NİMENRİX 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)
		(Rapel sonrası) ^(2,3)	215	%100 (98,3;100)	4.585 (4.129; 5.093)	173	%100 (97,9;100)	6.776 (5.961;7.701)
		Rapel dozdan 5 yıl sonra ⁽⁴⁾	137	%92,7 (87;96,4)	265 (191;368)	137	%97,8 (93,7;99,5)	399 (321;495)

		Rapel dozdan 6 yıl sonra ⁽⁴⁾	134	94% (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 örnekleme zaman noktalarında Birleşik Krallık'ta 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 serogrubuna aşı yanıtı açısından 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 açısından NİMENRİX grubu [2.795 (%95 GA:2.393; 3.263)] MenC-CRM aşısı [5.292 (%95 GA:3.815; 7.340)] ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

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

Tablo 7: 2-10 yaş arası çocuklarda tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS) sonrası rSBA* titreleri (MenACWY-TT-038 çalışması)

Meningo kokal 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)	6.343 (5.998;6.708)	192	% 64,6 (57,4;71,3)	2.283 (2.023;2.577)
C	691	% 96,1 (94,4;97,4)	4.813 (4.342;5.335)	234	% 89,7 (85,1;93,3)	1.317 (1.043;1.663)
W-135	691	% 97,4 (95,9;98,4)	11.543 (10.873;12.255)	236	% 82,6 (77,2;87,2)	2.158 (1.815;2.565)
Y	723	% 92,7 (90,5;94,5)	10.825 (10.233;11.452)	240	% 68,8 (62,5;74,6)	2.613 (2.237;3.052)

İmmünojenite analizi, ATP kohortunda yapılmıştır.

⁽¹⁾ Kan örnekleri aşılamadan 1 ay sonra alınmıştır

VR: Aşı yanıtı, bireylerin oranı olarak tanımlanır:

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

**rSBA analizi GSK laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

MenACWY-TT-081 çalışmasında, başlangıçta aşılannmış olan çocuklarda SBA titrelerinin persistansı tablo 8’de gösterildiği gibi değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 8: Aşılama sırasında 2-10 yaş arası olan çocuklarda NİMENRİX (veya MenC-CRM) sonrası, 44 aya kadar rSBA ve hSBA titreleri (MenACWY-TT-088 çalışması)

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)	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;46,4)	90	%95,6 (89;98,8)	75,9 (53,4;108)
		44	189	%37 (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 (16,6;58)	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;206)

İmmünojenisite analizi, her zaman noktasına göre uyarlanmış persistans için ATP kohortunda yapılmıştır.

*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 arası çocuklarda tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS) sonrası hSBA* titreleri ve aşılama 1 sene sonraki persistans (MenACWY-TT-027/028 çalışmaları)

Meningo kokal Grup	Aşı grubu	Aşılama 1 ay sonra (MenACWY-TT-027 çalışması)			1 yıllık persistans (MenACWY-TT-028 çalışması)		
		N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	NİMENRİX	105	%80 (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;56,6)	13,1 (5,4;32)	31	%32,3 (16,7;51,4)	7,7 (3,5;17,3)
W-135	NİMENRİX	103	%95,1 (89;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 (213;330)
	ACWY-PS aşısı	32	%43,8 (26,4;62,3)	12,5 (5,6;27,7)	36	%33,3 (18,6;51)	9,3 (4,3;19,9)

İmmünojenite analizi, 1 sene sonraki persistans ile ilgili ATP kohortunda yapılmıştır.

hSBA analizi 2 ila 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 sürenin sonunda belirlenmiştir. SBA titrelerinin persistansı 2 uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir: MenACWY-TT-032 (5 yıla kadar) ve MenACWY-TT-100 (10 yıla kadar). MenACWY-TT-100 çalışması aynı zamanda NİMENRİX veya ACWY-PS ile ilk aşılama 10 yıl sonra yapılan tek rapel NİMENRİX dozuna olan cevabı da incelemiştir. Sonuçlar tablo 10'da yer almaktadır (bkz. bölüm 4.4).

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

Meningokokal grup	Aşılama grubu	Zaman noktası	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (%95 GA)	GMT (% 95 GA)	N	≥8 (% 95 GA)	GMT (% 95 GA)
A	NİMENRİX	1. Ay ⁽¹⁾	225	%100 (98,4;100)	7.301 (6.586;8.093)	111 ⁽⁵⁾	%81,1 (72,5; 87,9)	57 (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;174)	90	%41,1 (30,8;52)	6,5 (4,8;8,8)
		10.yıl ⁽³⁾ (rapel öncesi)	73	%89 (79,5;95,1)	96,3 (57,1;163)	62	%33,9 (22,3;47)	4,5 (3,3;6,2)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	74	%95,9 (88,6;99,2)	4.626 (3.041;7.039)	73	%100 (95,1;100)	1.213 (994;1.481)
	ACWY- PS aşısı	1. ay ⁽¹⁾	75	%100 (95,2;100)	2.033 (1.667;2.480)	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)	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)	5,9 (3;11,7)
		10.yıl ⁽³⁾ (Rapel öncesi)	17	%23,5 (6,8;49,9)	8 (3,3;19,3)	17	%29,4 (10,3;56)	6,2 (2,4;15,7)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	17	%100 (80,5;100)	6.414 (3.879;10.608)	17	%100 (80,5;100)	211 (131;340)
C	NİMENRİX	1. ay ⁽¹⁾	225	%100 (98,4;100)	2.435 (2.106;2.816)	107 ⁽⁵⁾	%89,7 (82,3;94,8)	155 (101;237)
		5.yıl ⁽²⁾	98	%90,8 (83,3;95,7)	79,7 (56;113)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	98	%82,7 (73,7;89,6)	193 (121;308)	97	%93,8 (87;97,7)	427 (261;700)
		10.yıl ⁽³⁾ (Rapel öncesi)	74	%85,1 (75;92,3)	181 (106;310)	73	%91,8 (83;96,9)	222 (129;380)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	74	%100 (95,1;100)	4.020 (3.319; 4.869)	71	%100 (94,9;100)	15.544 (11.735; 20.588)
		1. ay ⁽¹⁾	74	%100 (95,1; 100)	750 (555;1.014)	38 ⁽⁵⁾	%39,5 (24;56,6)	13,1 (5,4;32)
		5.yıl ⁽²⁾	13	%100 (75,3;100)	128 (56,4;291)	n/a ⁽⁶⁾	--	--

	ACWY- PS aşı1sı	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)	15.101 (7.099;32.122)	17	%94,1 (71,3;99,9)	44.794 (10.112;198.440)
W-135	NİMENRİX	1. ay ⁽¹⁾	225	%100 (98,4;100)	11.777 (10.666;13.004)	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;93,1)
		10.yıl ⁽³⁾ (Rapel öncesi)	74	%68,9 (57,1;79,2)	206 (109;392)	59	%61 (47,4;73,5)	17,5 (10,5;29,2)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	74	%100 (95,1;100)	27.944 (22.214;35.153)	74	%100 (95,1;100)	6.965 (52.74;9.198)
	ACWY- PS aşı1sı	1. ay ⁽¹⁾	75	%100 (95,2;100)	2.186 (1.723;2.774)	35 ⁽⁵⁾	%34,3 (19,1;52,2)	5,8 (3,3;9,9)
		5.yıl ⁽²⁾	13	%0 (0;24,7)	4 (4;4)	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 (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 (2,8;5)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	17	%94,1 (71,3;99,9)	10.463 (3.254;33.646)	15	%100 (78,2;100)	200 (101;395)
Y	NİMENRİX	1. ay ⁽¹⁾	225	%100 (98,4;100)	6.641 (6.044;7.297)	94 ⁽⁵⁾	%83 (73,8;89,9)	93,7 (62,1;141)
		5.yıl ⁽²⁾	98	78,6% (69,1;86,2)	143 (88;233)	n/a ⁽⁶⁾	--	--
		6.yıl ⁽³⁾	98	%71,4 (61,4;80,1)	136 (82,6;225)	89	%65,2 (54,3;75)	40,3 (23,9;68,1)
		10.yıl ⁽³⁾ (Rapel öncesi)	74	%67,6 (55,7;78)	98,5 (54,3;179)	65	%72,3 (59,8;82,7)	35,7 (21;60,6)
		(Rapel sonrası) ^(3,4)	74	%100 (95,1;100)	7.530 (5.828;9.729)	74	%100 (95,1;100)	11.127 (8.909;13.898)
	ACWY- PS aşı1sı	1. ay ⁽¹⁾	75	%100 (95,2;100)	1.410 (1.086; 1.831)	32 ⁽⁵⁾	%43,8 (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		5.yıl ⁽²⁾	13	%7,7 (0,2;36)	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 (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)	6.959 (3.637; 13.317)	17	%100 (80,5;100)	454 (215;960)

İmmünojenisite analizi, her bir zaman noktası için ATP kohortlarında yapılmıştır. Meningokokal serogrup C'ye suboptimal yanıt veren bireyler (önceden belirlenmiş eşik SBA titresi altında kalanlar olarak tanımlanır) 6. yıldan önce MenC aşısından ek bir doz almışlardır. Bu bireyler 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'ya 11 yaş arası çocukları içerir. hSBA analizleri 2'ya 6 yaş arası çocuklar için yapılmamıştır (aşılama sırasında).
- (6) Çalışma MenACWY-TT-032 için protokol başına hSBA 5. yılda bu yaş grubu için ölçülmemiştir.

* rSBA analizi primer aşılama örneklerinden 1 ay sonra GSK laboratuvarlarında yapılmıştır ve sonraki örnekleme zaman noktalarında Birleşik Krallık'ta 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 immünojenisite

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 olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: 11-17 yaş arası ergenlerde ve 18-55 yaş arası yetişkinlerde tek doz NİMENRİX (veya ACWY-PS) sonrası rSBA* titreleri (MenACWY-TT-035/036 çalışmaları)

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	NİMENRİX	553	%85,4 (82,1;88,2)	5.928 (5.557;6.324)	743	%80,1 (77;82,9)	3.625 (3.372;3.897)
	ACWY-PS aşısı	191	%77,5 (70,9;83,2)	2.947 (2.612;3.326)	252	%69,8 (63,8;75,4)	2.127 (1.909;2.370)
C	NİMENRİX	642	%97,4 (95,8;98,5)	13.110 (11.939;14.395)	849	%91,5 (89,4;93,3)	8.866 (8.011;9.812)
	ACWY-PS aşısı	211	%96,7 (93,3;98,7)	8.222 (6.807;9.930)	288	%92 (88,3;94,9)	7.371 (6.297;8.628)
W-135	NİMENRİX	639	%96,4 (94,6;97,7)	8.247 (7.639;8.903)	860	%90,2 (88,1;92,1)	5.136 (4.699;5.614)
	ACWY-PS aşısı	216	%87,5 (82,3;91,6)	2.633 (2.299;3.014)	283	%85,5 (80,9;89,4)	2.461 (2.081;2.911)

Y	NİMENRİX	657	%93,8 (91,6;95,5)	14.086 (13.168;15.069)	862	%87 (84,6;89,2)	7.711 (7.100;8.374)
	ACWY-PS aşısı	219	%78,5 (72,5;83,8)	5.066 (4.463;5.751)	288	%78,8 (73,6;83,4)	4.314 (3.782;4.921)

İmmünojenisite analizi, ATP kohortlarında yapılmıştır.

(1) Kan örnekleri aşılamadan 1 ay sonra alınmıştır.

VR: Aşı yanıtı, bireylerin oranı olarak tanımlanır:

- Başlangıçta seronegatif bireyler 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 bireyler (yani, aşı öncesi rSBA titresi ≥ 8)

**rSBA analizi GSK laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

rSBA titreleri MenACWY-TT-036 çalışmasında ilk aşılması tek doz NİMENRİX veya ACWY-PS olan 11-17 yaş arası bireylerde 10 yıllık bir sürenin sonunda belirlenmiştir. rSBA titrelerinin persistansı 2 uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir: MenACWY-TT-043 (5 yıla kadar) ve MenACWY-TT-101 (10 yıla kadar). MenACWY-TT-101 çalışması aynı zamanda NİMENRİX veya ACWY-PS ile ilk aşılamadan 10 yıl sonra yapılan tek rapel NİMENRİX dozuna olan cevabı da incelemiştir. Sonuçlar tablo 12’de yer almaktadır.

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

Meningokokal grup	Zaman	NİMENRİX			ACWY-PS Aşısı		
		N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1. ay ⁽¹⁾	674	%100 (99,5;100)	5.929 (5.557;6.324)	224	%99,6 (97,5;100)	2.947 (2.612;3.326)
	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 (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)	3.760 (3.268;4.326)	51	%100 (93;100)	2.956 (2.041;4.282)
C	1. ay ⁽¹⁾	673	%100 (99,5;100)	13.110 (11.939;14.395)	224	%100 (98,4;100)	8.222 (6.808;9.930)
	3.yıl ⁽²⁾	449	%91,1 (88,1;93,6)	371 (309;446)	150	%86 (79,4;91,1)	390 (262;580)
	5.yıl ⁽²⁾	236	%88,6 (83,8;92,3)	249 (194;318)	85	%87,1 (78;93,4)	366 (224;599)
	10.yıl ⁽³⁾	162	%90,1 (84,5; 94,2)	244 (182;329)	51	%82,4 (69,1;91,6)	177 (86,1;365)

	(Rapel öncesi)						
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	162	%100 (97,7;100)	8.698 (7.391;10.235)	51	%100 (93;100)	3.879 (2.715;5.544)
W-135	1. ay ⁽¹⁾	678	%99,9 (99,2;100)	8.247 (7.639;8.903)	224	%100 (98,4;100)	2.633 (2.299;3.014)
	3.yıl ⁽²⁾	449	%82 (78,1;85,4)	338 (268;426)	150	%30 (22,8;38)	16 (10,9;23,6)
	5.yıl ⁽²⁾	236	%86 (80,9;90,2)	437 (324;588)	86	%34,9 (24,9;45,9)	19,7 (11,8;32,9)
	10.yıl ⁽³⁾	162	%71,6 (64;78,4)	146 (97,6;217)	51	%43,1 (29,3;57,8)	16,4 (9,2;29,4)
	(Rapel öncesi)						
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	162	%100 (97,7;100)	11.243 (9.367;13.496)	51	%100 (93;100)	3.674 (2.354;5.734)
Y	1. ay ⁽¹⁾	677	%100 (99,5;100)	14.087 (13.168;15.069)	224	%100 (98,4;100)	5.066 (4.463;5.751)
	3.yıl ⁽²⁾	449	%93,1 (90,3;95,3)	740 (620;884)	150	%58 (49,7;66)	69,6 (44,6;109)
	5.yıl ⁽²⁾	236	%96,6 (93,4;98,5)	1.000 (824;1214)	86	%66,3 (55,3;76,1)	125 (71,2;219)
	10.yıl ⁽³⁾	162	%90,7 (85,2;94,7)	447 (333;599)	51	%49 (34,8;63,4)	32,9 (17,1;63,3)
	(Rapel öncesi)						
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	162	%100 (97,7;100)	7.585 (6.748;8.525)	51	%98 (89,6;100)	3.296 (1.999;5.434)

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 Birleşik Krallık'ta bulunan PHE laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

hSBA persitansı MenACWY-TT-052 çalışmasında ilk defa aşılana ergenler ve erişkinlerde aşılama sonrası 5 yıla kadar tablo 13'te gösterildiği gibi değerlendirilmiştir.

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

Meningokokal grup	Zaman	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1. ay ⁽¹⁾	356	%82 (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;97)	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 (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 (80,2;92,1)	103 (76,3;140)
Y	1. ay ⁽¹⁾	364	%95,1 (92,3;97)	246 (208;291)
	1. yıl ⁽²⁾	356	%97,8 (95,6;99)	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 analizi 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 yıla kadar) ve MenACWY-TT-99 (10 yıla kadar). MenACWY-TT-99 çalışması aynı zamanda NİMENRİX veya ACWY-PS ile ilk aşılardan 10 yıl sonra yapılan tek rapel NİMENRİX dozuna olan cevabı da incelemiştir. Sonuçlar tablo 14'te yer almaktadır.

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

Meningokokal grup	Zaman noktası	NİMENRİX			ACWY-PS Aşısı		
		N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)	N	≥8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	1. ay ⁽¹⁾	323	%100 (98,9;100)	4.945 (4.452;5.493)	112	%100 (96,8;100)	2.190 (1.858;2.582)
	4.yıl ⁽²⁾	43	%95,3 (84,2;99,4)	365 (226;590)	17	%76,5 (50,1;93,2)	104 (31;351)
	5.yıl ⁽²⁾	51	%84,3 (71,4;93)	190 (108;335)	19	%57,9 (33,5;79,7)	37 (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)	4.060 (3.384;4.870)	52	%100 (93,2;100)	3.585 (2.751;4.672)
	1.ay ⁽¹⁾	341	%99,7 (98,4;100)	10.074 (8.700;11.665)	114	%100 (96,8;100)	6.546 (5.048;8.488)
	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)

C	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;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)	13.824 (10.840;17.629)	52	%98,1 (89,7;100)	3.444 (1.999;5.936)
W-135	1.ay ⁽¹⁾	340	%99,7 (98,4;100)	8.577 (7.615;9.660)	114	%100 (96,8;100)	2.970 (2.439;3.615)
	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)	23.431 (17.351;31.641)	52	%98,1 (89,7;100)	5.793 (3.586;9.357)
Y	1.ay ⁽¹⁾	340	%100 (98,9;100)	10.315 (9.317;11.420)	114	%100 (96,8;100)	4.574 (3.864;5.414)
	4.yıl ⁽²⁾	43	%86 (72,1;94,7)	443 (230;853)	17	%47,1 (23;72,2)	30,7 (9;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;74,7)	56 (28,8;109)
	(Rapel sonrası) ^(3,4)	155	%100 (97,6;100)	8.958 (7.602;10.558)	52	%100 (93,2;100)	5.138 (3.528;7.482)

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 Birleşik Krallık'ta bulunan PHE laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Ayrı bir çalışmada (MenACWY-TT-085) 56 yaş ve üzerinde 194 Lübnanlı yetişkine (56-65 yaş arası 133 ve >65 yaşında 61 kişi) tek doz NİMENRIX uygulanmıştır. Aşılama öncesi rSBA titreleri (GSK laboratuvarlarında ölçülmüş) ≥ 128 olan bireylerin yüzdesi %45 (serogrup C) ile %62 (serogrup Y) arasında değişmiştir. Genel olarak aşılama sonrası birinci ayda rSBA titreleri ≥ 128 olan bireylerin yüzdesi %93 (serogrup C) ile %97 (serogrup Y) arasında değişmiştir. 65 yaş altı grubunda aşılama sonrası birinci ayda rSBA titreleri ≥ 128 olan bireylerin yüzdesi %90 (serogrup A) ile %97 (serogrup Y) arasında değişmiştir.

Neisseria meningitidis'e karşı konjuge bir meningokokal aşı ile önceden aşılanan bireyler için rapel yanıt

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

Neisseria meningitidis'e karşı düz polisakarid bir aşı ile aşılanan bireylerde NİMENRİX yanıtı

4,5-34 yaşlarındaki bireylerde gerçekleştirilen MenACWY-TT-021 çalışmasında, ACWY-PS aşı 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 aşı geçmişine bakılmaksızın, tüm bireylerde dört aşı serogrubuna 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 dört meningokokal serogrubun (A, C, W-135, Y) tümü için rSBA titreleri ≥ 8 olarak elde edilmiştir. (bkz. bölüm 4.4).

Anatomik veya fonksiyonel asplenisi olan çocuklar (2-17 yaş)

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 grupta rSBA titreleri ≥ 8 ve ≥ 128 ve hSBA titreleri ≥ 4 ve ≥ 8 olan bireylerin yüzdeleri benzerdir.

NİMENRİX'in 3 ve 12 aylıkken yapılan iki dozunu takiben immünojenisite

C0921062 çalışmasında, infantlara 3 aylıkken tek bir primer doz ve ardından 12 aylıkken bir rapel dozu uygulanmıştır. 3 aylıkken uygulanan tek bir birincil doz, ≥ 8 rSBA titreleri ve GMT'ler ile ölçüldüğünde dört meningokokal serogrup için güçlü rSBA titreleri oluşturdu. Bir rapel dozu, tüm dört meningokokal serogruba karşı güçlü yanıtlar üretti. Sonuçlar tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: 3 ve 12 aylıkken iki dozla aşılama öncesi ve sonrası rSBA titreleri (C0921062 çalışması)

Meningokokal grup	Zaman noktası	rSBA*		
		N	≥ 8 (%95 GA)	GMT (%95 GA)
A	Doz 1 öncesi	128	%0 (0;2,8)	4 (4;4)
	Doz 1 sonrası ⁽¹⁾	124	%82,3 (74,4;88,5)	54,7 (41,1;72,9)
	Rapel öncesi	125	%33,6 (25,4;42,6)	9,9 (7,6;13)
	Rapel sonrası ⁽¹⁾	128	%100 (97,2;100)	1.818 (1.498;2.207)
C	Doz 1 öncesi	128	%4,7 (1,7;9,9)	4,4 (4; 4,7)
	Doz 1 sonrası ⁽¹⁾	124	%91,1 (84,7;95,5)	108 (81,3;143)
	Rapel öncesi	125	%64,8 (55,8;73,1)	21,8 (16,1;29,5)
	Rapel sonrası ⁽¹⁾	128	%100 (97,2;100)	1.300 (1.052;1.605)
W	Doz 1 öncesi	128	%0,8 (0;4,3)	4,1 (3,9; 4,3)
	Doz 1 sonrası ⁽¹⁾	124	%89,5 (82,7;94,3)	202 (150;274)
	Rapel öncesi	125	%67,2 (58,2;75,3)	21,7 (16,3;28,9)
	Rapel sonrası ⁽¹⁾	128	%100 (97,2;100)	2.714 (2.233;3.299)
Y	Doz 1 öncesi	128	%7,8 (3,8;13,9)	5 (4,3;5,8)
	Doz 1 sonrası ⁽¹⁾	124	%90,3 (83,7;94,9)	187 (142;248)
	Rapel öncesi	125	%66,4 (57,4;74,6)	24,5 (18;33,4)
	Rapel sonrası ⁽¹⁾	128	%100 (97,2;100)	1.667 (1.394;1.994)

*rSBA analizi, Birleşik Krallık Sağlık Güvenliği Ajansı (UKHSA) laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

⁽¹⁾Kan örnekleri aşılamadan 1 ay sonra alınmıştır.

hSBA ikincil sonlanım noktası verileri sınırlı veri nedeniyle tabloya dahil edilmemiştir.

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, 2020 yılında rutin hale gelmiş ve bebek ve adölesan ulusal bağışıklama programına öncü 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 olacak şekilde belirgin derecede azalmıştır. NİMENRİX'in etkisi, esas olarak grup W hastalığındaki azalmadan kaynaklanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Aşılar için farmakokinetik özelliklerin değerlendirilmesi gerekmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Lokal tolerans, akut toksisite, tekrarlanan 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

Sükroz

Trometamol

Çözücü

Sodyum klorür

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 48 aydır.

Açılmamış flakon 0°C ila 2°C veya 8°C ila 25°C arasındaki sıcaklıklarda saklandığında 72 saat boyunca stabildir. Bu sürenin sonunda NİMENRİX kullanılmalı veya uygun koşullarda

imha edilmelidir. Bu veriler sadece geçici sıcaklık değişimlerinde sağlık çalışanlarına yol göstermek içindir.

Aşının sulandırıldıktan sonraki raf ömrü için bkz. bölüm 6.4.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklanmalıdır (2°C-8°C).

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal kutusunda saklayınız.

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (butil kauçuk) flakon (tip 1 cam) içerisinde toz ve tıpalı (butil kauçuk) kullanıma hazır enjektör içerisinde çözücü.

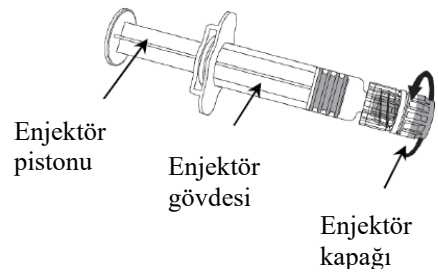
Ambalaj içeriği: 1 adet flakon, 1 adet kullanıma hazır enjektör ve 2 adet iğne

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

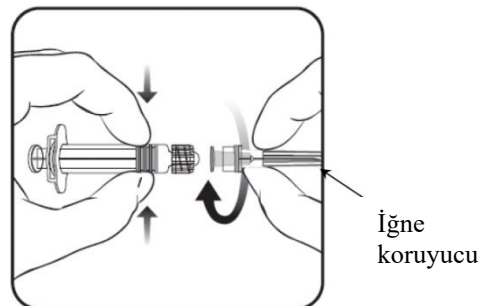
Kullanıma hazır enjektör içerisindeki çözücü ile takdim edilen aşının hazırlanma talimatı
NİMENRİX, kullanıma hazır enjektör içeriğinin tamamının toz içeren flakona eklenmesiyle sulandırılmalıdır.

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.

1. Enjektör **gövdesini** bir elde tutarak (enjektör pistonundan tutmaktan sakınıınız), 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.

Aşıyı uygulamak için yeni bir iğne kullanılması gerekmektedir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliğı” ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliğı”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

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