

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MENVEO 0.5 mL IM enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon
Meningokokal (Serogrup A, C, W-135 ve Y) Oligosakkarit CRM197 Konjuge Aşı
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir doz (0.5 mL çözelti halindeki aşı) aşağıdaki etkin maddeleri içerir:

Her bir toz flakonu şunları içerir:

Meningokok grup A oligosakkarit ile 10 mikrogram

Corynebacterium diphtheriae CRM197 proteinine konjuge 16,7'den 33,3 mikrograma kadar

Her bir çözelti flakonu şunları içerir:

Meningokok grup C oligosakkarit ile 5 mikrogram

Corynebacterium diphtheriae CRM197 proteinine konjuge 7,1'den 12,5 mikrograma kadar

Meningokok grup W135 oligosakkarit ile 5 mikrogram

Corynebacterium diphtheriae CRM197 proteinine konjuge 3,3'ten 8,3 mikrograma kadar

Meningokok grup Y oligosakkarit 5 mikrogram

Corynebacterium diphtheriae CRM197 proteinine konjuge 5,6'dan 10,0 mikrograma kadar

Yardımcı maddeler:

Potasyum dihidrojen fosfat 5 mg

Sodyum klorür 4,5 mg

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat 2,5 mg

Disodyum fosfat dihidrat 7,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Toz, beyaz ila hafif grimsi beyaz kektir.

Çözelti, renksiz berrak bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MENVEO *Neisseria meningitidis* serogrup A, C, W135 ve Y'ye maruziyet riski taşıyan çocuklar (2 aydan itibaren ve üstü), adolesanlar ve erişkinlerin inzavif meningokok hastalığını önlemek üzere aktif immünizasyonu için endikedir. Bu aşının kullanımı resmi tavsiyelere uygun olmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Çocuklar (2 aydan itibaren ve üstü), adolesanlar ve erişkinlerde:

Farklı popülasyonlarda dozlar:

- 2 ila 6 aylık çocuklar için aşı programı
2 ila 6 aylıkken aşılamanın başlandığı çocuklarda MENVEO'nun her biri 0.5 mL'lik üç dozu en az 2 aylık aralıklarla verilmeli, dördüncü doz yaşamın ikinci yılında uygulanmalıdır (12-16 ay).
Aşılama 2. ayda başlatıldığında 2., 4., 6. ve 12. Aylarda olmak üzere 4 doz uygulanması durumunda etkilidir.
- 7 ila 23 aylık çocuklar için aşı programı
7 ila 23 aylık aşılanmamış çocuklarda MENVEO her biri tek doz (0,5 mL) halinde iki doz şeklinde uygulanmalı, ikinci doz yaşamın ikinci yılında ve ilk dozdan en az 3 ay sonra uygulanmalıdır.
- 2 ile 10 yaş arası çocuklar için aşı programı
MENVEO tek doz (0,5 mL) halinde uygulanmalıdır.
- Adolesanlar ve erişkinler için doz programı (11 yaşından itibaren)
MENVEO tek doz (0,5 mL) halinde uygulanmalıdır.

Pekiştirme dozu

MENVEO ile aşılama 5 yıl sonrasına kadar uzun süreli antikör kalıcılığına ilişkin veri bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.1).

MENVEO, daha önce MENVEO, başka bir konjuge meningokokal aşı veya meningokokal konjuge olmayan polisakkarit aşı ile primer aşılama olmuş kişilerde rapel doz olarak verilebilir. Önceden MENVEO ile aşılanmış kişilerde bir rapel dozun gerekip gerekmediği ve bu dozun zamanlaması, ulusal önerilere dayalı olarak belirlenecektir.

Uygulama şekli:

Her bir MENVEO dozu bebeklerde tercihen uyluğun anterolateral kısmına ya da çocukların, adolesanların ve erişkinlerin deltoid kasına (üst kol) 0,5 mL'lik kas içine tek doz enjeksiyon şeklinde uygulanır.

MENVEO hiçbir koşul altında intravenöz, subkütan veya intradermal yolla uygulanmamalıdır. Aynı anda birden fazla aşı uygulanıyorsa farklı enjeksiyon bölgeleri kullanılmalıdır.

Aşının hazırlanması ve sulandırılması ile ilgili talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

MENVEO'nun böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Bu gibi hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

MENVEO'nun 2 aylıktan küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği ile ilgili veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

MENVEO'nun kullanımı ile ilgili 56-65 yaşındaki bireylerle ilgili sınırlı veri bulunmakta olup, 65 yaş üzerindeki bireylerle ilgili veri mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya difteri toksoidi (CRM₁₉₇) dahil yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık veya benzer bileşenler içeren bir aşı ile daha önceki uygulamadan sonra yaşamı tehdit eden bir reaksiyon olduğu bilinen bireylerde kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer aşılarda gibi, MENVEO uygulanması da akut şiddetli bir ateşli hastalık geçiren kişilerde ertelenmelidir.

Minör enfeksiyon durumları bir kontrendikasyon değildir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Herhangi bir aşının enjeksiyonundan önce, uygulamadan sorumlu kişi alerjik reaksiyonlar veya diğer tüm reaksiyonların önlenmesi için tam tıbbi öykü ve mevcut sağlık durumu dahil bilinen tüm önlemleri almalıdır. Tüm enjeksiyon ile kullanılan aşılarla olduğu gibi, aşının uygulanmasını takiben gelişebilecek nadir bir anafilaktik reaksiyon durumunda uygun tıbbi tedavi ve gözetim hazır bulundurulmalıdır.

MENVEO hiçbir koşul altında intravenöz, subkütan veya intradermal yolla uygulanmamalıdır.

MENVEO aşısında bulunmayan diğer *N. meningitidis* serogruplarının neden olduğu enfeksiyonlara karşı koruma sağlamayacaktır.

Tüm aşılarla olduğu gibi, koruyucu bir immün sistem yanıtı aşılama yapılan herkeste sağlanamayabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Tüm enjektabl pediatrik aşılarla olduğu gibi, oldukça prematüre bebeklere (gestasyonun ≤ 28 haftasında doğan) ve özellikle respiratuar immatürite öyküsü olanlara birincil immünizasyon serileri uygulanırken potansiyel apne riskleri ve 48-72 saat boyunca respiratuar takip ihtiyacı dikkate alınmalıdır. Prematüre doğan bir bebekte MENVEO da dahil olmak üzere bir intramüsküler aşının ne zaman yapılacağı konusundaki karar, bebeğin tıbbi durumu ve aşılanmanın potansiyel yarar ve olası risklerinin dikkate alınmasına dayanmalıdır.

Aşılanma sırasında iğne ile enjeksiyona karşı psikojenik cevap olarak vazovagal reaksiyonlar (senkop), hiperventilasyon veya strese bağlı reaksiyonları içeren kaygı ile ilişkili reaksiyonlar görülebilir (bkz. Bölüm 4.8). Bayılmaya bağlı yaralanmalardan kaçınmak için gerekli prosedürlerin hazır olması önemlidir.

Aşının maruziyet sonrası profilaksiye uygulanabilirliği ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Aşının uygulanması immün sistemi bozulmuş bireylerde, uygun bir koruyucu antikor yanıtı ile sonuçlanmayabilir. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu bir kontrendikasyon nedeni değilken, MENVEO immün sistemi bozulmuş kişilerde özellikle değerlendirilmemiştir. Kompleman eksikliği olan kişiler ve fonksiyonel veya anatomik asplenili kişiler meningokokal A, C, W135 ve Y konjugat aşılarla karşı bir immün yanıt oluşturamayabilir.

Değiştirilmiş İmmünkompetans
Azalmış Bağışıklık Yanıtı

Bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan bazı kişiler de dahil olmak üzere immünkompetansı bozulmuş olan bazı kişilerde MENVEO'ya karşı bağışıklık yanıtları azalmış olabilir.

Kompleman eksikliği

Ailesel kompleman eksikliği (örneğin, C3 veya C5 eksikliği) olan kişiler ve terminal kompleman aktivasyonunu inhibe eden tedaviler (örneğin, ekulizumab) alan kişiler, MENVEO ile aşılama sonrası antikor geliştirebilirler bile Neisseria meningitidis serogrup A, C, W135 ve Y'nin neden olduğu invazif meningokok hastalığı açısından daha yüksek risk altındadır.

MENVEO trombositopenisi ve kanama bozuklukları olan kişilerde veya antikoagülan tedavi uygulananlarda hematoma riski nedeniyle değerlendirilmemiştir. Bundan dolayı intramüsküler enjeksiyonu takiben hematoma riski taşıyan kişiler için risk-fayda oranı sağlık profesyonelleri tarafından değerlendirilmelidir.

Bir diğer meningokokal kuadrivalan polisakkarit konjuge aşının uygulanmasını takiben çok seyrek olarak zaman açısından ilişkili Guillain-Barré sendromu (GBS) bildirilmiştir. Güncel büyük çok merkezli retrospektif bir kohort ve iç içe vaka kontrol çalışmasında, bu aşının kullanımı ile ilişkili artmış GBS riski kanıtına rastlanmamıştır. MENVEO'nun bilinen Guillain-Barré Sendromu öyküsü olan gönüllülere uygulanma kararında potansiyel riskler ve faydalar dikkate alınmalıdır.

MENVEO ile yapılan çalışmalarda, miktar tayininde insan komplemanı kullanıldığında serogrup A'ya karşı serum bakteri öldürücü antikor (hSBA) miktarlarının azaldığı görülmüştür (bkz. Bölüm 5.1). hSBA serogrup A antikor miktarlarının azalmasının klinik önemi bilinmemektedir. Ancak, bireyin Men A'ya karşı maruziyet riski varsa ve MENVEO dozu yaklaşık bir yıldan önce uygulandıysa, tekrar doz aşı yapılabilir.

MENVEO her flakonda 1mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir. MENVEO her flakonda 1mmol (39mg)'dan az potasyum ihtiva eder; yani esasında potasyum içermediği kabul edilebilir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MENVEO ya da bileşenlerinden herhangi birini aynı enjektör ya da flakon içinde başka bir aşı veya seyreltici ile karıştırmayınız.

Klinik çalışmalarda aşılama 2 ila 23 ay arası yaşlardaki çocuklarda MENVEO, şu antijenleri içeren aşılar ile eşzamanlı olarak uygulanmıştır: difteri toksoidi, aselüler boğmaca aşısı, tetanoz toksoidi, *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), inaktive çocuk felci, hepatit B (HBV), inaktive hepatit A, 7 değerlikli ve 13 değerlikli pnömokok konjuge aşı kapsüller antijenler (PCV7 ve PCV13), pentavalan rotavirüs ve kızamık, kabakulak, rubella ve varisella virüsleri (MMRV). Yapılan klinik çalışmalarda, bu rutin aşılama reaksiyonlarında herhangi bir artış ya da güvenlik profillerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Eşzamanlı uygulanan aşılar ile pnömokok aşı serotipleri 6B ve 19A haricinde herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Bir çalışmada pnömokok aşı serotipleri 6B ve 19A'ya ve diğer bir çalışmada 19A serotipine karşı 3. doz sonrası immün yanıtta hafif bir azalma görülmüştür.

Bununla birlikte, 4. doz sonrasında pnömokok aşısı serotiplerinin herhangi biri için bir immün etkileşim gözlenmemiştir.

2 ila 10 yaş çocuklarda, MENVEO ile birlikte kullanım halinde diğer çocukluk aşılarının güvenilirliğini ve immünojenisitesini değerlendirmek için veri mevcut değildir.

Adolesanlarda (11 ila 18 yaş) MENVEO'nun, Tetanoz, Azaltılmış Difteri ve Aselüler Boğmaca Aşısı, Adsorbe (Tdap) ile tek başına veya Tdap ve İnsan Papillomavirus Kuadrivalan (Tip 6, 11, 16 ve 18) aşısı, Rekombinant (HPV) ile birlikte uygulanması yapılan çalışmalar ile değerlendirilmiş olup, sonuçlar bu aşılarda eşzamanlı uygulanmasını desteklemektedir.

İki çalışmada da artmış bir reaktogenisite oranı veya aşılarda güvenlilik profilinde değişikliğe ilişkin herhangi bir kanıt elde edilmemiştir. MENVEO ve difteri, tetanoz veya HPV aşısı bileşenlerine antikor yanıtları eşzamanlı uygulamadan negatif olarak etkilenmemiştir.

MENVEO'nun Tdap'tan bir ay sonra uygulanması istatistiksel olarak daha düşük W135 serolojik yanıtlarıyla sonuçlanmıştır. Seroproteksiyon oranı üzerinde doğrudan bir etki olmadığından klinik sonuçlar şu anda bilinmemektedir. Üç boğmaca antijeninin ikisine karşı antikor yanıtında bir miktar baskılanmaya ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. Bu gözlemin klinik ilgisi bilinmemektedir. Aşılamadan sonra, aşıyı kullananların % 97'si her bir aşı antijenine karşı tespit edilebilir antikora sahip bulunmuştur.

MENVEO, meningokokal grup B aşısı (Bexsero) ile eşzamanlı olarak verilebilir.

Erişkinlerde MENVEO monovalan ve kombine Hepatit A ve B, sarı humma, tifo (Vi polisakkaridi), japonya ensefaliti ve kuduz aşısı ile eşzamanlı uygulanabilir.

MENVEO yukarıda listeli olanlar dışındaki aşılarda eşzamanlı olarak uygulanması konusunda çalışılmamıştır. Eşzamanlı aşılarda daima farklı enjeksiyon bölgelerinden ve tercihen kontralateral olarak uygulanmalıdır. Herhangi bir eşzamanlı uygulama ile advers reaksiyonların yoğunlaşması yoğunlaşmadığı kontrol edilmelidir.

İmmünosupresif tedaviler

Radyasyon tedavisi, antimetabolit ilaçlar, alkileyici ajanlar, sitotoksik ilaçlar ve kortikosteroidler (fizyolojik dozlardan fazla kullanıldığında) gibi immünosupresif tedaviler MENVEO'ya karşı bağışıklık yanıtını azaltabilirler. MENVEO'nun immünojenisitesi bu tür tedavileri alan kişilerde değerlendirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında maruziyetin söz konusu olduğu gebeliklerle ilgili yetersiz klinik veri mevcuttur.

Klinik dışı çalışmalarda, MENVEO'nun gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim açısından doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkileri olmamıştır. *Neisseria meningitidis* serogrup A, C, W135 ve Y'nin neden olduğu invazif meningokok hastalığının şiddeti düşünüldüğünde, maruziyet riski açık bir şekilde tanımlandığı takdirde gebelik, aşılama için bir engel oluşturmamaktadır.

Laktasyon dönemi

MENVEO'nun emzirme döneminde kullanımına dair elde kısıtlı veriler olmasına rağmen, sütte bulunan salgılanmış antikorların, emzirilen bebek tarafından alındığında zararlı olması olası değildir. Bu nedenle MENVEO emzirme sırasında kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Klinik dışı veriler konvansiyonel tekrar eden doz toksisitesi ve üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarına göre insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Çiftleşme öncesi ve gebelik sırasında MENVEO verilen dişi tavşanlarda fertilite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Aşılamayı takiben nadiren sersemlik bildirilmiştir. Bu durum araç ve makine kullanımını geçici olarak etkileyebilir. Aşı uygulanan kişilerin bu bakımdan uyarılması gerekmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Her bir sıklık gruplamasında, istenmeyen reaksiyonlar azalan ciddiyet amacıyla sunulmaktadır.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); 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).

2 ila 23 aylık çocuklarda:

MENVEO'nun 4 dozluk programdaki güvenliliği, çalışmaya alındıkları zaman 2 aylık olan 8735 çocuğun rutin pediatrik aşıları ile eşzamanlı olarak MENVEO aldığı (bkz. Bölüm 4.5) randomize, kontrollü, çok merkezli üç klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 2864 çocuk rutin pediatrik aşıları tek başına almıştır.

MENVEO'nun 2 dozluk programdaki güvenliliği rutin pediatrik aşılar ile eşzamanlı olarak uygulanan MENVEO'nun güvenliliğinin değerlendirildiği dört randomize çalışmada 6 ila 23 aylıkken aşılanan 2180 çocukta değerlendirilmiştir.

Üç çalışmada yaşamın ikinci yılında rutin pediatrik aşılar ile eşzamanlı uygulanan tek doz MENVEO'nun güvenliliği 537 olguda değerlendirilmiştir.

Gözlenen advers reaksiyonlar aşağıdakileri içermektedir:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok yaygın: Yeme bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Sürekli ağlama, uykulu olma

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Diyare, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Sinirlilik, enjeksiyon bölgesinde hassasiyet, enjeksiyon bölgesi eritemi (≤ 50 mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu (≤ 50 mm)

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde şiddetli hassasiyet, ateş

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi eritemi (>50 mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu (>50 mm)

2 ila 10 yaş arası çocuklarda:

Tamamlanmış klinik çalışmalarda 2 ila 10 yaş arası 3464 çocuk MENVEO almıştır. MENVEO'nun 2 ila 10 yaş arası çocuklarda güvenliliği MENVEO alan 3181 gönüllünün katıldığı 4 klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, en yaygın gözlenen yan etkiler genellikle bir ila iki gün devam etmiştir ve ciddi yan etkiler değildir. Bu yan etkiler şöyledir:

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Yeme bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Uykulu olma, baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Sinirlilik, halsizlik, enjeksiyon bölgesi ağrısı, enjeksiyon bölgesi eritemi (≤ 50 mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu (≤ 50 mm)

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi eritemi (>50 mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu

(>50mm), üşüme, ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi kaşıntısı

11 ila 65 yaş arası bireylerde

MENVEO'nun güvenliliği, MENVEO kullanan 6.401 katılımcının (11-65 yaş arası) dahil olduğu beş randomize kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir. MENVEO kullanıcıları arasında % 58,9, % 16,4, % 21,3 ve % 3,4'ü sırasıyla 11-18 yaş, 19-34 yaş, 35-55 yaş ve 56-65 yaş gruplarını oluşturmuştur. İki birincil güvenlilik çalışması, sırasıyla 11 ila 55 yaş (N=2.663) ve 19 ila 55 yaş (N=1.606) yaşındaki katılımcıları kaydeden randomize, aktif kontrollü çalışmalar olmuştur.

MENVEO ile tüm çalışmalardaki adolesan ve yetişkin yaş gruplarında ortaya çıkan lokal, sistemik ve diğer reaksiyonların görülme sıklığı ve şiddeti genelde benzer olmuştur. MENVEO kullanan 56-65 yaşındaki gönüllüler (N=216) arasında reaksiyojenisite profili ve advers olay oranları, 11-55 yaşındaki MENVEO kullanan gönüllülerde gözlenene benzer bulunmuştur.

Klinik çalışmalar sırasında en yaygın görülen lokal ve sistemik yan etkiler enjeksiyon bölgesi ağrısı ve baş ağrısıdır.

Klinik çalışmalar sırasında bildirilen en yaygın yan etkiler genellikle bir ila iki gün sürmüş olup, genellikle şiddetli yapıda görülmemiştir. Üç temel ve iki destekleyici klinik çalışmada rapor edilen advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre aşağıda listelenmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Sersemlik

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Miyalji
Yaygın: Artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi ağrısı, enjeksiyon bölgesi eritemi (≤ 50 mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu (≤ 50 mm), halsizlik
Yaygın: Enjeksiyon bölgesi eritemi (>50 mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu (>50 mm), ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$, titreme
Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi kaşıntısı

Adölesan yaş grubunda, aşının güvenliği ve tolere edilebilirliği Tdap ile karşılaştırıldığında olumludur ve diğer aşılardan eşzamanlı veya ardışık uygulaması ile önemli ölçüde değişmemiştir.

Pazarlama sonrası spontan raporlardan elde edilen advers reaksiyon bildirimleri (tüm yaş grupları)

Bu olaylar boyutu belli olmayan bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiği için sıklıklarını güvenli bir şekilde hesaplamak ya da tüm olaylar için aşı maruziyeti ile nedensel bir ilişki kurmak mümkün değildir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Lenfadenopati

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Bilinmiyor: Aşılama bölgesinde selülit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafaksi de dahil olmak üzere aşırı duyarlılık

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Baş dönmesi, senkop, tonik konvülsiyon, febril konvülsiyon, baş ağrısı, yüz felci, denge bozukluğu

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Göz kapağı ptozisi

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: İşitme bozukluğu, kulak ağrısı, vertigo, vestibüler bozukluk.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Orofaringeal ağrı

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Deri ekfoliasyonu, büllöz durumlar

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Artralji, kemik ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor: Enjeksiyon yerinde kaşıntı, ağrı, eritem, enflamasyon, enjeksiyon uygulanan ekstremitede yoğun şişme de dahil olmak üzere şişme, yorgunluk, halsizlik, ateş.

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Alanin aminotransferaz artışı

Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar:

Bilinmiyor: Düşme, kafa yaralanması

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

Herhangi bir aşırı doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Meningokok aşılar

ATC kodu: J07AH08

İmmünojenisite

MENVEO'nun etkililiği bakteri öldürücü etkinliğe sahip serogruba özgü antikapsüler antikorların üretimi ölçülerek belirlenmiştir Serum bakteri öldürücü etkinlik (SBA) ekzojen kompleman kaynağı olarak insan serumu (hSBA) kullanılarak ölçülmüştür. hSBA meningokok hastalığına karşı orijinal koruma korelatı olarak belirlenmiştir.

İmmünojenisite, 2 aylık ila 65 yaş arası kişilerin kaydedildiği randomize, çok merkezli, aktif kontrollü klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Çocuklarda (2-16 aylık) 4 doz serilerinden sonra immün yanıtlar

2, 4, 6 ve 12 aylıkken 4-dozluk seriyi alan bebeklerde Menveo'nun immünojenisitesi için önceden tanımlanmış sonlanma noktası hSBA $\geq 1:8$ düzeyine ulaşanların oranı olmuş, nokta tahmini için 2-taraflı %95 GA'nın alt limiti, son dozdan bir ay sonra serogrup A için aşılananların $\geq \%80$ 'i ve serogruplar C, W-135 ve Y için aşılananların $\geq \%85$ 'i olmuştur.

MENVEO'nun bebeklerdeki immünojenisitesi, 2, 4, 6 ve 12 aylıkken 4-dozluk seriyi alan bebekler ve 2, 4, 6 ve 16 aylıkken 4-dozluk seriyi alanların katıldığı iki pilot randomize, kontrollü, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir.İki pilot çalışmada immünojenisite için önceden tanımlanmış kriterler A, C, W-135 ve Y serogruplarının dördü için de karşılanmıştır. İki pivot çalışmada önceden belirlenmiş olan immünojenisite kriteri 2, 4, 6 ve 16. aylardaki 4 dozluk serilerin tamamlanmasından sonraki 1. ayda A, C, W-135 ve Y serogrupların dördü için de karşılanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: 2, 4, 6 ve 12 (16) aylıkken rutin pediatrik aşılarda birlikte MENVEO uygulaması sonrasında bakteri öldürücü antikor yanıtları

Serogrup		2, 4, 6, 12 ay				2, 4, 6, 16 ay	
		Çalışma V59P14 – ABD’li olgular		Çalışma V59_33		Çalışma V59P14 – Latin Amerikalı olgular	
		3. doz sonrası	4. doz sonrası	3. doz sonrası	4. doz sonrası	3. doz sonrası	4. doz sonrası
A		N = 212	N = 84	N=202	N=168	N=268	N=120
	(% $\geq 1:8$ %95 GA)	67 (61, 74)	94 (87*, 98)	76 (69, 81)	89 (83*, 93)	89 (85, 93)	95 (89, 98)
	GMT	13	77	21	54	43	146
	%95 GA	(11, 16)	(55, 109)	(17, 26)	(44, 67)	(36, 52)	(113, 188)
C		N = 204	N = 86	N=199	N=156	N=272	N=122
	(% $\geq 1:8$ %95 GA)	97 (93, 99)	98 (92*, 100)	94 (90, 97)	95 (90*, 98)	97 (94, 99)	98 (94, 100)
	GMT	108	227	74	135	150	283
	%95 GA	(92, 127)	(155, 332)	(62, 87)	(107, 171)	(127, 177)	(225, 355)

Serogrup		2, 4, 6, 12 ay				2, 4, 6, 16 ay	
		Çalışma V59P14 – ABD’li olgular		Çalışma V59_33		Çalışma V59P14 – Latin Amerikalı olgular	
		3. doz sonrası	4. doz sonrası	3. doz sonrası	4. doz sonrası	3. doz sonrası	4. doz sonrası
W-135		N = 197	N = 85	N=194	N=153	N=264	N=112
	(% ≥ 1:8 %95 GA	96 (93, 99)	100 (96*, 100)	98 (95, 99)	97 (93*, 99)	98 (96,100)	100 (97, 100)
	GMT %95 GA	100 (86, 116)	416 (288, 602)	79 (67, 92)	215 (167, 227)	182 (159, 208)	727 (586, 903)
Y		N = 182	N = 84	N=188	N=153	N=263	N=109
	(% ≥ 1:8 %95 GA	96 (92, 98)	100 (96*, 100)	94 (89, 97)	96 (92*, 99)	98 (96, 99)	99 (95, 100)
	GMT %95 GA	73 (62, 86)	395 (269, 580)	51 (43, 61)	185 (148, 233)	125 (107, 146)	590 (463, 751)

* İmmün yanıtın yeterliliği için önceden tanımlanmış olan kriterler karşılanmıştır (Çalışma V59P14, ABD kohortu: %95 GA) alt sınırı (LL) serogrup A için ≥ %80 ve serogrup C, W-135 ve için ≥ %85; Çalışma V59_33: %95 GA > alt sınırı serogrup A için %80 ve serogrup C, W ve için > %85).

eksojen insan kompleman kaynaklı (hSBA) Serum Bakterisidal Tayini.

%≥1:8 = belirli bir serogrup karşısında hSBA ≥ 1:8 olan hastaların oranı; GA = güven aralığı; GMT = geometrik ortalama antikor titresi; N = doz 3 sonrası ve doz 4 sonrası değerlendirmeleri için serolojik sonuçların mevcut olduğu, Per-Protokol İmmünojenisite popülasyonuna dahil edilmek için uygun bebeklerin sayısı.

6 ila 23 aylık çocuklarda 2 dozluk serinin ardından immün yanıtlar

MENVEO’nun immünojenisitesi 4 dozluk seri almayıp bunun yerine 2 dozluk seri alan çocuklarda değerlendirilmiştir. 386 olgudan oluşan per protokol popülasyonunda 7-9 ve 12. aylarda MENVEO uygulandıktan sonra hSBA değeri ≥ 1:8 olan olguların oranı serogrup A, C, W-135 ve Y için sırasıyla %88 (84-91), %100 (98-100), %98 (96-100) ve %96 (93-99) olmuştur.

2 dozluk seri ayrıca 12 ve 16 aylıkken MENVEO uygulanan Latin Amerikalı çocuklarla gerçekleştirilen bir çalışmada da incelenmiştir. 106 olgudan oluşan per protokol popülasyonunda hSBA değeri ≥ 1:8 olan olguların oranı serogrup A, C, W-135 ve Y için sırasıyla %97 (92-99), %100 (96-100), %100 (96-100) ve %100 (96-100) olmuştur.

Çocuklarda immünojenisite (2 ila 10 yaş arası)

Pivot çalışma V59P20’de MENVEO’nun immünojenisitesi ACWY-D ile karşılaştırılmıştır; 1.170 çocuk MENVEO ile aşılanmış, 1.161 çocuk ise her bir protokol popülasyonunda karşılaştırma aşısı almıştır. İki destekleyici çalışma V59P8 ve V59P10’da MENVEO’nun immünojenisitesi ACWY-PS ile karşılaştırılmıştır.

Katılımcıların yaşa göre ayrıldığı (2 ila 5 yaş arası ve 6 ila 10 yaş arası), pivot, randomize, gözlemci kör çalışma V59P20’de, aşılamanın bir ay sonrasında tek doz MENVEO’nun immünojenisitesi, tek doz ACWY-D ile karşılaştırılmıştır. 2-5 ve 6-10 yaş arası bireylerde Menveo aşılamasından bir ay sonraki immünojenisite sonuçları aşağıda, Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: 2-5 yaş ve 6-10 yaş arası gönüllüler arasında MENVEO ile aşılama 1 ay sonra serum bakteri öldürücü antikor yanıtları

Serogrup	2-5 yaş		6-10 yaş	
	hSBA $\geq 1:8$ (%95 CI)	hSBA GMT (%95 CI)	hSBA $\geq 1:8$ (%95 CI)	hSBA GMT (%95 CI)
A	N=606	N=606	N=551	N=551
	%72 (68, 75)	26 (22, 30)	%77 (74, 81)	35 (29, 42)
C	N=607	N=607	N=554	N=554
	%68 (64, 72)	18 (15, 20)	%77 (73, 80)	36 (29, 45)
W135	N=594	N=594	N=542	N=542
	%90 (87, 92)	43 (38, 50)	%91 (88, 93)	61 (52, 72)
Y	N=593	N=593	N=545	N=545
	%76 (72, 79)	24 (20, 28)	%79 (76, 83)	34 (28, 41)

Başka bir randomize, gözlemci kör çalışmada (V59P8) ABD’li çocuklar, MENVEO (N=284) ya da ACWY-PS’den (N=285) birinin tek dozuyla aşılanmıştır. 2-10 yaş arası çocuklarda, aynı zamanda her katmanda (2-5 ve 6-10 yaş arası), serolojik yanıt gösteren, $\geq 1:8$ oranında hSBA ve GMT’lere sahip gönüllülerin yüzdesi ile ölçülen immün yanıtı, karşılaştırma aşısı ACWY-PS’den aşağı olmamakla kalmamış, bunların hepsi, aşılama 1 ay sonra tüm serogruplar ve tüm immün ölçümleri için karşılaştırma aşısından istatistiksel olarak daha yüksek olmuştur. Aşılama 1 yıl sonra, $\geq 1:8$ oranında hSBA ve GMT’lere sahip gönüllülerin yüzdesi olarak ölçülen şekilde, serogrup A, W-135 ve Y için MENVEO, ACWY-PS’den istatistiksel olarak yüksek olmaya devam etmiştir. MENVEO, serogrup C için bu sonlanım noktalarında aşağı olmamıştır (Tablo 3). Aşılama sonrası daha yüksek immün yanıtlarının klinik önemi bilinmemektedir.

Tablo 3: 2 ila 10 yaş arası gönüllüler arasında aşılama 1 ay ve 12 ay sonra MENVEO ve ACWY-PS’ye karşı serum bakteri öldürücü antikor yanıtlarının karşılaştırılması

Serogrup	Aşılama 1 ay sonra				Aşılama 12 ay sonra			
	hSBA $\geq 1:8$ (%95 CI)		hSBA GMT (%95 CI)		hSBA $\geq 1:8$ (%95 CI)		hSBA GMT (%95 CI)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=280	N=281	N=280	N=281	N=253	N=238	N=253	N=238
	%79 (74, 84)	%37 (31, 43)	36 (30, 44)	6.31 (5,21, 7,64)	%23 (18, 29)	%13 (9, 18)	3.88 (3,39, 4,44)	3 (2,61, 3,44)
C	N=281	N=283	N=281	N=283	N=252	N=240	N=252	N=240
	%73 (68, 78)	%54 (48, 60)	26 (21, 34)	15 (12, 20)	%53 (47, 59)	%44 (38, 51)	11 (8,64, 13)	9.02 (7,23, 11)
W135	N=279	N=282	N=279	N=282	N=249	N=237	N=249	N=237
	%92 (88, 95)	%66 (60, 71)	60 (50, 71)	14 (12, 17)	%90 (86, 94)	%45 (38, 51)	42 (35, 50)	7.57 (6,33, 9,07)

Y	N=280	N=282	N=280	N=282	N=250	N=239	N=250	N=239
	%88 (83, 91)	%53 (47, 59)	54 (44, 66)	11 (9,29, 14)	%77 (71, 82)	%32 (26, 38)	27 (22, 33)	5.29 (4,34, 6,45)

Arjantin’de yapılan randomize, gözlemci kör bir çalışmada (V59P10) çocuklar, MENVEO (N=949) ya da ACWY-PS’den (N=551) birinin tek dozuyla aşılanmıştır. Her aşı grubundaki 150 gönüllüden oluşan bir alt küme içinde immünojenisite değerlendirilmiştir. 2-10 yaş arası çocuklarda gözlenen immün yanıtı yukarıda gösterilen V59P8 çalışmasında gözlenen yanıtlarla oldukça benzer çıkmıştır: Aşılamadan 1 ay sonra, serolojik yanıt gösteren, $\geq 1:8$ oranında hSBA ve GMT’lere sahip gönüllülerin yüzdesi ile ölçülen MENVEO immün yanıtı, ACWY-PS’den aşağı olmamıştır.

Finlandiya ve Polonya’da 12-59 aylık çocuklarda, randomize, kör-gözlemcili bir çalışma gerçekleştirilmiştir (V59P7). 2-5 yaş arasındaki toplam 199 gönüllü protokole göre MENVEO grubunda, 3-5 yaş arasındaki toplam 81 gönüllü ACWY-PS grubunda bağışıklıklanmıştır.

İlk aşılamadan 1 ay sonra, hSBA $\geq 1:8$ olan gönüllülerin yüzdesi tüm serogruplarda istikrarlı olarak MENVEO grubunda daha yüksektir (A, C, W135 ve Y serogrupları için MENVEO’ya kıyasla ACWY-PS, sırasıyla %63’e karşı %39, %46’ya karşı %39, %78’e karşı %59, ve %65’e karşı %57).

ABD’de yürütülen, randomize, gözlemciye-kör bir çalışmada (V59_57), 2 ila 5 ve 6 ila 10 yaşındaki çocuklarda (N=715) 2 doz serisi ve tek doz halindeki Menveo’nun immünojenisitesi karşılaştırılmıştır.

Başlangıçta, iki yaş grubunda hSBA $\geq 1:8$ olanların yüzdesi serogrup A için %1-%5, serogrup C için %13-%28, serogrup W135 için %42-%64 ve serogrup Y için %6-%19 olmuştur. Son aşılamadan 1 ay sonra iki yaş sınıfındaki 2-doz grubu ve tek doz gruplarında hSBA $\geq 1:8$ olanların yüzdeleri şu şekilde bulunmuştur: serogrup A için %76-%80’e karşı %90-%95, serogrup C için %76-%87’ye karşı %98-%99, serogrup W135 için %93-%96’ya karşı %99 ve serogrup Y için %65-%69’a karşı %96. Her iki yaş grubunda da aşılamadan sonra 1. ayda GMT’ler tek doz grubuna kıyasla 2-doz grubunda daha yüksek olmuştur; ancak bu fark büyük yaş grubunda daha azdır.

Son aşının ardından 1. yılda, 2-doz serisi ve tek doz sonrasında hSBA $\geq 1:8$ olanların yüzdesi aşılamadan sonra 1. aya kıyasla daha düşük olmuştur (serogrup A için 2-doz serisinden sonra %30, tek dozdan sonra %11-%20; serogrup C için %61-%81 ve %41-%55; serogrup W135 için %92-%94 ve %90-%91; serogrup Y için %67-%75 ve %57-%65). 2-doz ve tek doz gruplarında aşılamadan 1 yıl sonra hSBA GMT’ler arasındaki farklar, aşılamadan 1 ay sonra görüldenden düşük olmuştur.

2 ila 10 yaşındaki çocuklarda 2-doz aşılanmanın klinik yararı bilinmemektedir.

2 ila 10 yaşındaki çocuklarda bağışıklık yanıtı ve tekrar doz yanıtının kalıcılığı

Primer aşılamadan sonra 5. yılda antikor kalıcılığı, V59P20 çalışmasının bir uzatması olan V59P20E1 çalışmasında değerlendirilmiştir. Serogrup C, W135 ve Y’ye karşı antikor kalıcılığı gözlenmiş, hSBA $\geq 1:8$ olanların yüzdesi, 2-5 ve 6-10 yaşındaki çocuklarda serogrup C’ye karşı sırasıyla %32 ve %56, serogrup W135’e karşı %74 ve %80 ve serogrup Y’ye karşı %48 ve %53 olmuştur. GMT’ler, serogrup C için sırasıyla 6,5 ve 12, serogrup W135 için 19 ve 26 ve

serogrup Y için 8,13 ve 10 olmuştur. Serogrup A için 2-5 ve 6-10 yaşındaki çocukların sırasıyla %14 ve %22'sinde hSBA $\geq 1:8$ (GMT'ler 2,95 ve 3,73) olmuştur.

Çocuklar ayrıca tek doz primer aşılama 5 yıl sonra bir MENVEO tekrar dozu da almıştır. Her iki yaş grubundan çocuklarda, tüm serogruplarda hSBA $\geq 1:8$ olmuş, beraberinde antikor titreleri primer aşılama 5 yıl sonra görülene kıyasla birkaç kat yüksek bulunmuştur (Tablo 4).

Tablo 4: Menveo ile primer aşılama 5 yıl sonra bağışıklık yanıtlarının kalıcılığı ve primer aşılama sırasında 2-5 ve 6-10 yaşında olan çocuklarda bir tekrar dozdan 1 ay sonra bağışıklık yanıtları

Serogrup	2-5 yaş				6-10 yaş			
	5 yıl kalıcılık		Rapelden 1 ay sonra		5 yıl kalıcılık		Rapelden 1 ay sonra	
	hSBA $\geq 1:8$ (%95 GA)	hSBA GMT (%95 GA)	hSBA $\geq 1:8$ (%95 GA)	hSBA GMT (%95 GA)	hSBA $\geq 1:8$ (%95 GA)	hSBA GMT (%95 GA)	hSBA $\geq 1:8$ (%95 GA)	hSBA GMT (%95 GA)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	%14 (7, 22)	2.95 (2,42, 3,61)	%100 (96, 100)	361 (299, 436)	%22 (13, 34)	3.73 (2,74, 5,06)	%100 (94, 100)	350 (265, 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	%32 (23, 43)	6,5 (4,75, 8,9)	%100 (96, 100)	498 (406, 610)	%56 (43, 69)	12 (7,72, 19)	%100 (94, 100)	712 (490, 1036)
W135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	%74 (64, 82)	19 (14, 25)	%100 (96, 100)	1534 (1255, 1873)	%80 (68, 89)	26 (18, 38)	%100 (94, 100)	1556 (1083, 2237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	%48 (38, 58)	8,13 (6,11, 11)	%100 (96, 100)	1693 (1360, 2107)	%53 (40, 66)	10 (6,51, 16)	%100 (94, 100)	1442 (1050, 1979)

11 yaş ve üzerindeki bireylerde immünojenisite

Temel çalışmada (V59P13), katılımcılara ya bir doz MENVEO (N=2.649) veya karşılaştırma ajanı olarak meningokokal aşıya konjuge, kuadriyalan difteri toksoidi (ACWY-D) (N=875) verilmiştir. Serumlar hem aşılama 5 yıl önce hem de aşılama 5 yıl sonra toplanmıştır.

524 adolesanla yapılan diğer çalışmada (V59P6) MENVEO'nun immünojenisitesi ACWY-PS ile kıyaslanmıştır.

Adolesanlarda immünojenisite

Temel çalışma V59P13'ün 11-18 yaşlık popülasyonunda, aşılama 5 yıl sonra MENVEO'nun tekli bir dozunun immünojenisitesi kuadriyalan, ACWY-Difteri toksoid protein konjugat aşı (ACWY-D) ile karşılaştırılmıştır. Bir ay sonraki MENVEO veya ACWY-D immünojenisite bulguları aşağıdaki Tablo 5'te özetlenmektedir.

Tablo 5: 11-18 yaşındaki gönüllüler arasında MENVEO ile aşılama 1 ay sonra serum bakteri öldürücü antikor yanıtlarının karşılaştırılması

Serogrup	N	GMT (%95 CI)	hSBA > 1:8 (%95 CI)
A	1075	29 (24, 35)	%75 (73, 78)
C	1396	50 (39, 65)	%85 (83, 87)
W135	1024	87 (74, 102)	%96 (95, 97)
Y	1036	51 (42, 61)	%88 (85, 90)

Başlangıçta seronegatif olan (hSBA<1:4) 11-18 yaşındaki gönüllü alt setinde ACWY-D'ye karşı bir MENVEO dozundan sonra $\geq 1:8$ oranında bir titre elde eden gönüllülerin oranının şu şekilde olduğu saptanmıştır: serogrup A % 75 (780/1039); serogrup C % 80 (735/923); serogrup W % 94 (570/609); serogrup Y % 81 (510/630).

Eşit etkinlik çalışması V59P6'da, immünojenisite MENVEO veya kuadrivalan meningokokal polisakkarit aşısı (ACWY-PS) kullanımına randomize edilen 11-17 yaşındaki adolesanlar arasında değerlendirilmiştir. MENVEO'nun serolojik yanıt, $\geq 1:8$ oranında hSBA titreri elde edenlerin oranı ve GMT'lere göre dört serogrubun (A, C, W ve Y) tümü için ACWY-PS'den aşağı olmadığı gösterilmiştir.

Tablo 6: MENVEO veya kuadrivalan polisakkarit meningokokal aşısı (ACWY-PS) kullanan ve aşılamanın 1. ayında değerlendirilen, erişkinlerde immün yanıt oranlarının karşılaştırılması

Serogroup	hSBA $\geq 1:8$ (%95 CI)		hSBA GMT (%95 CI)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=140	N=149	N=140	N=149
	%81 (74, 87)	%41 (33, 49)	33 (25, 44)	7,31 (5,64, 9,47)
C	N=140	N=147	N=140	N=147
	%84 (77, 90)	%61 (53, 69)	59 (39, 89)	28 (19, 41)
W135	N=138	N=141	N=138	N=141
	%91 (84, 95)	%84 (77, 89)	48 (37, 62)	28 (22, 36)
Y	N=139	N=147	N=139	N=147
	%95 (90, 98)	%82 (75, 88)	92 (68, 124)	35 (27, 47)

Aynı gönüllülerde aşılama 1 yıl sonra, ACWY-PS ile karşılaştırıldığında, MENVEO ile aşılanmış gönüllülerin daha yüksek bir kısmında, serogrup C, W135 ve Y için serogrup A ile karşılaştırılabilir düzeyde hSBA $\geq 1:8$ görülmüştür. Benzer bulgular hSBA ve GMT'lerin karşılaştırılmasında da gözlenmiştir.

Adölesanlarda immün yanıtın kalıcılığı ve rapel doz yanıtı

Çalışma V59P13E1'de aşılama zamanında 11-18 yaşında olan kişiler arasında A, C, W135 ve Y serogruplarına karşı bağışıklık yanıtlarının kalıcılığı aşılama 21 ay, 3 yıl ve 5 yıl sonra değerlendirilmiştir. hSBA değerleri $\geq 1:8$ olan gönüllülerin yüzdeleri MENVEO grubunda aşılama 21 ay ve 5 yıl sonra C, W135 ve Y serogruplarına karşı sabit kalmış, serogrup A'ya karşı ise zaman içinde hafif azalmıştır (Tablo 7). Primer aşılama 5 yıl sonra, önceden

aşılanmamış kontrol gönüllüleri ile karşılaştırıldığında MENVEO grubunda hSBA değerleri $\geq 1:8$ olan gönüllülerin yüzdesi her dört serogrup için anlamlı derecede daha yüksek olmuştur.

Tablo 7: MENVEO ile aşılamadan yaklaşık 21 ay, 3 yıl ve 5 yıl sonra immün yanıtların kalıcılığı (aşılama zamanında 11-18 yaş arası kişiler)

Serogrup	Zaman noktası	hSBA $\geq 1:8$ olan gönüllülerin yüzdeleri	hSBA GMT'ler
		Menveo	Menveo
		N=100	N=100
A	21 ay	45 (35, 55)	6,57 (4,77-9,05)
	3 yıl	38 (28, 48)	5,63 (3,97-7,99)
	5 yıl	35 (26, 45)	4,43 (3,13-6,26)
		N=100	N=100
C	21 ay	61 (51, 71)	11 (8,12-15)
	3 yıl	68 (58, 77)	16 (11-25)
	5 yıl	64 (54, 73)	14 (8,83-24)
		N=99	N=99
W135	21 ay	86 (77, 92)	18 (14-25)
	3 yıl	85 (76, 91)	31 (21-46)
	5 yıl	85 (76, 91)	32 (21-47)
		N=100	N=100
Y	21 ay	71 (61, 80)	14 (10-19)
	3 yıl	69 (59, 78)	14 (9,68-20)
	5 yıl	67 (57, 76)	13 (8,8-20)

MENVEO veya ACWY-D ile primer aşılamadan 3 yıl sonra MENVEO'nun bir rapel dozu uygulanmıştır. İki grup da aşılamadan bir ay sonra MENVEO'nun rapel dozuna sağlam bir yanıt göstermiştir (serogruplar genelinde gönüllülerin %100'ünde hSBA $\geq 1:8$ olmuştur) ve C, W135 ve Y serogrupları için bu yanıt rapel dozdan sonraki 2 yıla kadar büyük oranda kalıcı olmuştur (serogruplar genelinde gönüllülerin %87 ila %100'ünde hSBA $\geq 1:8$). Serogrup A'ya karşı hSBA $\geq 1:8$ olan gönüllülerin yüzdelerinde küçük bir düşüş gözlenmiştir ancak yüzdeler yine de yüksek kalmıştır (%77 ila %79). GMT'ler beklendiği gibi zaman içinde düşmüştür fakat rapel öncesi değerlerden 2-8 kat arası daha yüksek olmaya devam etmiştir (Tablo 9).

Çalışma V59P6E1'de aşılamadan sonraki bir yılda hSBA $\geq 1:8$ olan MENVEO uygulanmış gönüllülerin yüzdesi, C, W135 ve Y serogrupları için ACWY-PS uygulanmış gönüllüler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek kalmıştır ve serogrup A için iki çalışma grubu

arasında benzer olmuştur. W135 ve Y serogrupları için hSBA GMT'ler MENVEO uygulanmış gönüllüler arasında daha yüksek bulunmuştur. Aşılamadan 5 yıl sonra hSBA $\geq 1:8$ olan MENVEO uygulanmış gönüllülerin yüzdesi, C ve Y serogrupları için ACWY-PS uygulanmış gönüllüler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek kalmıştır. W135 ve Y serogrupları için daha yüksek hSBA GMT'ler gözlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: MENVEO ve ACWY-PS ile aşılamadan yaklaşık 12 ay ve 5 yıl sonra immün yanıtların kalıcılığı (gönüllüler aşılama zamanında 11 ila 18 yaşındadır)

Serogrup	Zaman noktası	hSBA $\geq 1:8$ olan gönüllülerin yüzdeleri			hSBA GMT'ler		
		Menveo	ACWY-PS	P değeri Menveo karş. ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	P değeri Menveo karş. ACWY-PS
		N=50	N=50		N=50	N=50	
A	12 ay	%41 (27, 56)	%43 (28, 59)	0.73	5,19 (3,34, 8,09)	6,19 (3,96, 9,66)	0,54
	5 yıl	%30 (18, 45)	%44 (30, 59)	0.15	5,38 (3,29, 8,78)	7,75 (4,83, 12)	0,24
		N=50	N=50		N=50	N=50	
C	12 ay	%82 (68, 91)	%52 (37, 68)	<0.001	29 (15, 57)	17 (8,55, 33)	0,22
	5 yıl	%76 (62, 87)	%62 (47, 75)	0,042	21 (12, 37)	20 (12, 35)	0,92
		N=50	N=50		N=50	N=50	
W135	12 ay	%92 (80, 98)	%52 (37, 68)	<0,001	41 (26, 64)	10 (6,41, 16)	<0,001
	5 yıl	%72 (58, 84)	%56 (41, 70)	0,093	30 (18, 52)	13 (7,65, 22)	0,012
		N=50	N=50		N=50	N=50	
Y	12 ay	%78 (63, 88)	%50 (35, 65)	<0.001	34 (20, 57)	9,28 (5,5, 16)	<0,001
	5 yıl	%76 (62, 87)	%50 (36, 64)	0.002	30 (18, 49)	8,25 (5,03, 14)	<0,001

MENVEO veya ACWY-PS ile primer aşılamadan 5 yıl sonra MENVEO'nun bir rapel dozu uygulanmıştır. Rapel dozdan 7 gün sonra önceden MENVEO almış olan hastaların %98-%100'ü ve önceden ACWY-PS almış olan hastaların %73-%84'ü A, C, W135 ve Y serogruplarına karşı hSBA $\geq 1:8$ elde etmiştir. Aşılamadan bir ay sonra hSBA $\geq 1:8$ olan gönüllülerin yüzdeleri sırasıyla %98-%100 ve %84-%96 olmuştur.

Rapel dozdan 7 ve 28 gün sonra dört serogrup için hSBA GMTs'lerde anlamlı bir artış da gözlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Rapel doza yanıt: 11-17 yaş arası gönüllülere MENVEO veya ACWY-PS ile primer aşılama 3 veya 5 yıl sonra uygulanan MENVEO rapel dozuna bakteri öldürücü antikor yanıtları

Serogrup	Zaman noktası	hSBA $\geq 1:8$ olan gönüllülerin yüzdeleri			hSBA GMT'ler		
		V59P13E 1 (aşılama- dan 3 yıl sonrası)	V59P6E1 (aşılama- dan 5 yıl sonrası)		V59P13E 1 (aşılama- dan 3 yıl sonrası)	V59P6E1 (aşılama- dan 5 yıl sonrası)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
A	Rapel öncesi	%21 (10, 37)	%29 (17, 43)	%43 (29, 58)	2,69 (1,68, 4,31)	5,16 (3,46, 7,7)	7,31 (4,94, 11)
	7 gün	-	%100 (93, 100)	%73 (59, 85)	-	1059 (585, 1917)	45 (25, 80)
	28 gün	%100 (92, 100)	%98 (89, 100)	%94 (83, 99)	326 (215, 494)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)
	2 yıl	%79 (63, 90)	-	-	22 (12, 41)	-	-
		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
C	Rapel öncesi	%55 (39, 70)	%78 (63, 88)	%61 (46, 75)	16 (8,66, 31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 gün	-	%100 (93, 100)	%78 (63, 88)	-	1603 (893, 2877)	36 (20, 64)
	28 gün	%100 (92, 100)	%100 (93, 100)	%84 (70, 93)	597 (352, 1014)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)
	2 yıl	%95 (84-99)	-	-	124 (62-250)	-	-
		N=41	N=49	N=49	N=41	N=49	N=49
W135	Rapel öncesi	%88 (74, 96)	%73 (59, 85)	%55 (40, 69)	37 (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7,02, 19)
	7 gün	-	%100 (93, 100)	%84 (70, 93)	-	1685 (1042, 2725)	34 (21, 54)
	28 gün	%100 (91, 100)	%100 (93, 100)	%92 (80, 98)	673 (398, 1137)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 yıl	%100 (91, 100)	-	-	93 (58, 148)	-	-
		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Rapel	%74	%78	%51	14	28	7.8

Y	öncesi	(58, 86)	(63, 88)	(36, 66)	(8,15, 26)	(18, 45)	(4,91, 12)
	7 gün	-	%98 (89, 100)	%76 (61, 87)	-	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 gün	%100 (92, 100)	%100 (93, 100)	%96 (86, 100)	532 (300, 942)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 yıl	%95 (84, 99)	-	-	55 (30, 101)	-	-

Erişkinlerde immünojenisite

Temel çalışma V59P13'te, 19-55 yaş arası yetişkinlerde, MENVEO'ya yanıtlar değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 10'da özetlenmiştir. Başlangıçta seronegatif olan 19-55 yaş arası gönüllülerin içindeki bir grupta, bir MENVEO dozundan sonra hSBA $\geq$ 1:8 değerine ulaşan gönüllülerin oranı şu şekildedir: serogrup A %67 (582/875); serogrup C %71 (401/563); serogrup W135 %82 (131/160); serogrup Y %66 (173/263).

Tablo 10: 19-55 yaş arası gönüllülerde MENVEO ile aşılamadan bir ay sonra serum bakteri öldürücü antikor yanıtları

Serogrup	N	GMT (%95 CI)	hSBA $\geq$ 1:8 (%95 CI)
A	963	31 (27, 36)	%69 (66, 72)
C	902	50 (43, 59)	%80 (77, 83)
W135	484	111 (93, 132)	%94 (91, 96)
Y	503	44 (37, 52)	%79 (76, 83)

18 ila 22 yaş arası sağlıklı gönüllülerde MENVEO ile birincil aşılama sonrasında immün yanıtın başlama zamanı çalışma V59P6E1'de değerlendirilmiştir. Aşılamadan 7 gün sonra gönüllülerin %64'ü serogrup A'ya karşı hSBA $\geq$ 1:8 elde etmiştir ve gönüllülerin %88 ila %90'unda C, W135 ve Y serogruplarına karşı bakteri öldürücü antikorlar görülmüştür. Aşılamadan bir ay sonra gönüllülerin %92 ila %98'inde C, W135 ve Y serogruplarına karşı hSBA $\geq$ 1:8 değerleri tespit edilmiştir. Tek bir doz aşılamadan 7 gün (GMT'ler 34-70 arası) ve 28 gün (GMT'ler 79-127 arası) sonra dört serogrubun tümüne karşı hSBA GMT ile ölçülen sağlam bir immün yanıt gözlenmiştir.

Yaşlı erişkinlerde immünojenisite

Çalışma V59P17'de, 56-65 yaşındaki gönüllülerde ACWY-PS'ye karşı MENVEO'nun karşılaştırmalı immünojenisitesi değerlendirilmiştir. $\geq$ 1:8 oranında hSBA titrelerine sahip gönüllülerin oranı dört serogrubun tümü için ACWY-PS'den aşağı bulunmazken, serogrup A ve Y için istatistiksel olarak daha üstün bulunmuştur. (bkz. Tablo 11).

Tablo 11: 56-65 yaşındaki erişkinlerde bir dozaşılamaadan bir ay sonra MENVEO veya ACWY-PS'nin immünojenisitesi

Serogrup	Menveo hSBA $\geq$ 1:8 (%95)	ACWY- PS hSBA > 1:8
A	N=83 %87 (78, 93)	N=41 %63 (47, 78)
C	N=84 %90 (82, 96)	N=41 %83 (68, 93)
W135	N=82 %94 (86, 98)	N=39 %95 (83, 99)
Y	N=84 %88 (79, 94)	N=41 %68 (52, 82)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Geçerli değildir.

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

Eliminasyon:

Geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik-dışı veriler, aşının güvenlik değerlendirilmesi için uygun olan hayvan çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlike bulunduğunu göstermemektedir.

Hayvan toksikolojisi ve/veya farmakolojisi

MENVEO, fare ve tavşanlarda immünojenik olmuştur. Tavşanlarda yapılan üç tekrarlanan-doz toksisitesi çalışmasında sistemik toksisite kanıtı olmamış ve aşı lokal olarak iyi tolere edilmiştir.

Üreme Toksikolojisi

Bir üreme ve gelişim toksisitesi çalışmasında, dişi tavşanlar çiftleşmeden önce üç intramüsküler MENVEO dozu almış ve gebelik sırasında iki ilave doz verilmiştir. Tavşanlara uygulanan her doz insan dozuna eşit olmuş ve vücut ağırlığına göre insan dozunun yaklaşık 10 katı olmuştur. Yavrularda teratojenik etkiler olmamış, fetal ağırlık artışı, mortalite ya da rezorpsiyon, fetuslarda vücut ağırlığı azalmaları bulguları ya da diğer gelişim bozuklukları saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Potasyum dihidrojen fosfat

Sukroz

Sodyum klorür
Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat
Disodyum fosfat dihidrat
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6’da bahsedilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

Flakonlar sulandırıldıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Bununla birlikte 25°C veya altında 8 saate kadar saklanabilir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C arası sıcaklıklarda (buzdolabında) saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Sulandırılarak hazırlanan ürünün saklama koşulları için Bölüm 6.3’e bakınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; yüzeyi fluropolimer kaplı bütül kauçuk tıpalı, flip-off kapaklı Tip I cam flakonda liyofilize toz ve teflon kauçuk tıpalı flip-off kapaklı Tip I cam flakonda çözelti içeren tek dozluk 1 Flakon x1 Flakon 5 Flakon x5 Flakon içeren ambalajlarda.

5 Flakon x5 Flakon’luk çoklu ambalajlar piyasada bulunmamaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

MENVEO, MenA liyofilize konjugat bileşeninin tozun (flakonda) MenCWY sıvı konjugat bileşeni (flakonda) ile sulandırılmasıyla uygulama için hazırlanır.

Aşının bileşenleri sulandırmadan önce ve sonra görsel olarak incelenmelidir.

Enjektör ve çekme için uygun bir iğne (40 mm veya 1 ½ inç uzunluğunda, 21G) kullanılarak çözelti içeren flakonun tüm içeriği çekilir ve diğer flakondaki tozu sulandırmak için kullanılır. Sulandırılan flakon aşı çözülene kadar güçlü bir şekilde çalkalanır.

Flakonun tüm içeriği bir enjektöre çekilir. Dozun çekilmesini takiben flakonda az miktarda sıvının kalmasının normal olduğu akılda bulundurulmalıdır.

Sulandırarak hazırlamayı takiben aşı, görünür yabancı cisimler içermeyen berrak, renksiz ile açık sarı bir çözeltidir. Yabancı bir partikülün görülmesi ve/veya fiziksel özellikte bir değişikliğin gözlenmesi durumunda aşı atılmalıdır.

Enjeksiyondan önce iğne uygulama için uygun olanla değiştirilir. Aşının enjeksiyonundan önce enjektörde hava kabarcığı olmamasına dikkat edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok
34394, 1.Levent / İSTANBUL
Tel no: 0 212 339 44 00
Faks no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

2016/766

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 03/11/2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ