

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

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 <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge mikrogram	10 mikrogram 16.7 ila 33.3
--	-------------------------------

Her bir çözelti flakonu şunları içerir: Meningokok grup C oligosakkarit ile <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge mikrogram	5 mikrogram 7.1 ila 12.5
---	-----------------------------

Meningokok grup W135 oligosakkarit ile <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge mikrogram	5 mikrogram 3.3 ila 8.3
---	----------------------------

Meningokok grup Y oligosakkarit <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge mikrogram	5 mikrogram 5.6 ila 10.0
--	-----------------------------

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 çözeltilidir.

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 hastalığını önlemek üzere aktif immünizasyonu için endikedir. 2-9 ay arası kullanımı, klinik ve laboratuvar olarak dokümente edilmiş risk grubu*nda yer alan hastalarda önerilmektedir. Bu aşının kullanımı resmi tavsiyelere uygun olmalıdır.

*

- Kompleman komponent eksikliği (C3, C5-9, Properdin, Faktör H, Faktör D gibi)
- Fonksiyonel veya anatomik aspleni
- Bebeğin, salgın sebebiyle meningokok maruziyet riskinin yüksek olduğu bir bölgede yaşaması
- Bebeğin, endemik bir bölgeye seyahati

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).
- 7 ila 23 aylık çocuklar için aşı programı
7 ila 23 aylık aşılammış çocuklarda MENVEO her biri tek doz (0.5 mL) halinde iki doz şeklinde uygulanmalı, ikinci doz yaşamın ikinci yılında ve ilk dozdan en az 2 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 pekiştirme dozunun zamanlaması ve gerekliliği henüz saptanmamıştır.

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 aşilar 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 aşılar da 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 aşıda 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. Aşının faydası bu bebek grubunda yüksek olduğundan aşılama geri çekilmemeli veya ertelenmemelidir.

Aşılama 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.

MENVEO trombositopenisi ve kanama bozuklukları olan kişilerde veya antikoagülan tedavi uygulananlarda hematoma riski nedeniyle değerlendirilmemiştir. Bundan dolayı intramusküler 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'nun güvenilirlik ve etkililiği kronik tıbbi durumları, epilepsisi veya Down sendromu gibi bilinen sitogenetik anomalileri olan kişilerde değerlendirilmemiştir.

MENVEO ile yapılan çalışmalarda, miktar tayininde insan komplemanı kullanıldığında serogrup A'ya karşı serum bakteri öldürücü antikor (hSBA) miktarlarının azaldığı görülmüştür (bakınız 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.

Eşzamanlı uygulanan aşular ile Prevenar 13 (pnömokok aşısı) haricinde herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Prevenar 13 aşısının 6B ve 19A serotiplerine karşı 3. doz sonrası immün yanıtta hafif bir azalma görülmüştür. Bununla birlikte, 4. doz sonrasında pnömokok aşı serotiplerinin herhangi biri için bir etkileşim gözlenmemiştir.

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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Klinik çalışmalarda aşılanan 2 ila 23 ay arası yaşlardaki çocuklarda MENVEO, şu antijenleri içeren aşular 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). Bu rutin aşuların reaktogenitesinde herhangi bir artış ya da güvenilirlik profillerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

İki klinik çalışmada 2 aylıkken aşılamanın başladığı çocuklarda MENVEO 2, 4 ve 6. aylarda rutin bebek aşularıyla eşzamanlı olarak verilmiştir: difteri toksoidi, aselüler boğmaca aşısı, tetanoz toksoidi, inaktive çocuk felci tip 1, 2 ve 3, hepatit B, *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) antijenleri; pentavalan rotavirüs ve 7 değerlikli pnömokok konjuge aşı. 12 aylıkken verilen doz 4 için MENVEO aşağıdaki aşularla eşzamanlı olarak uygulanmıştır: 7 değerlikli pnömokok konjuge, MMRV veya MMR+V ve inaktive hepatit A. Eşzamanlı uygulanan aşular ile Prevenar 13 serotipleri haricinde herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir. Bir çalışmada Prevenar 13 aşısının 6B serotipine ve diğer bir çalışmada 19A serotipine karşı 3. doz sonrası immün yanıtta hafif bir azalma görülmüştür. Bununla birlikte, 4. doz sonrasında pnömokok aşı serotiplerinin herhangi biri için bir immün etkileşim gözlenmemiştir.

Çocuklarla (≥ 7 aylık) yürütülen bir klinik çalışmada MENVEO, 12 aylık bebeklere MMRV veya MMR-V aşısıyla/aşılarıyla eşzamanlı olarak uygulanmıştır. Eşzamanlı uygulanan aşılar üzerinde herhangi bir immün etkileşim gözlenmemiştir.

2 ila 10 yaş çocuklarda, MENVEO ile birlikte kullanım halinde diğer çocukluk aşılarının güvenliliğini 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 aşuların eşzamanlı uygulanmasını desteklemektedir.

İki çalışmada da artmış bir reaktogenisite oranı veya aşuların 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, aşığı kullananların % 97'si her bir aşı antijenine karşı tespit edilebilir antikora sahip bulunmuştur.

MENVEO yukarıda listeli olanlar dışındaki aşuların eşzamanlı olarak uygulanması konusunda çalışılmamıştır.

Eşzamanlı aşılar daima farklı enjeksiyon bölgelerinden ve tercihen kontralateral olarak uygulanmalıdır. Herhangi bir eşzamanlı uygulama ile advers reaksiyonların yoğunlaşığı yoğunlaşmadığı kontrol edilmelidir.

Aşığı kullanan kişi immünoşpresan tedavi görüyorsa immünolojik yanıt azalabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlardan elde edilen veriler yetersizdir. Bu gruptakilere yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

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. Bu nedenle MENVEO gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Buna karşılık *Neisseria meningitidis* serogrup A, C, W135 ve Y'nin neden olduğu invaziv meningokokal hastalığının şiddeti düşünüldüğünde, maruziyet riski açık bir şekilde tanımlandığı zaman gebelik aşılama için bir engel oluşturmayacaktır.

Laktasyon dönemi

MENVEO'nun emzirme döneminde kullanımına dair elde kısıtlı veriler olmasına rağmen, süte geçen antikor miktarının emzirilen bebeğe zararı olmayacağı düşünülmektedir. MENVEO emziren anneye uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

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. Aşılamaı 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); 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 8 Etkileşimler) randomize, kontrollü, çok merkezli üç klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 2864 çocuk rutin pediatrik aşıları tek başına almıştır. MENVEO ile eşzamanlı olarak aşılandığında rutin pediatrik aşıların uygulandığı çocuklarda bildirilmesi talep edilen sistemik ve lokal reaksiyonların oranlarında herhangi bir artış gözlenmemiştir. En yaygın lokal reaksiyon enjeksiyon yerinde hassasiyet iken sistemik reaksiyonlar arasında sinirlilik ve uyku hali en yaygınları olmuştur. Bildirilmesi talep edilen reaksiyonların en yüksek oranı iki tedavi grubunda da ilk dozdan sonra ortaya çıkmıştır.

MENVEO'nun 2 dozluk programdaki güvenliliği rutin pediatrik aşılar ile eşzamanlı olarak uygulanan MENVEO'nun güvenliliğinin değerlendirildiği üç randomize çalışmada 6 ila 23 aylıkken aşılanan 1985 çocukta değerlendirilmiştir.

İki çalışmada yaşamın ikinci yılında rutin pediatrik aşılar ile eşzamanlı uygulanan tek doz MENVEO'nun güvenliliği 345 olguda değerlendirilmiştir. Bildirilmesi talep edilen advers olayların oranı MENVEO ve MenC konjuge aşı arasında benzer olmuştur.

Yaygın advers reaksiyonların çoğu aşılamaıdan sonraki birkaç gün içinde ortaya çıkmıştır ve birkaçı şiddetli olmuştur:

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:

MENVEO'nun 2 ila 10 yaş arası çocuklarda güvenliliği MENVEO alan 3181 gönüllünün katıldığı 4 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. MENVEO ve karşılaştırılan aşuları (dörtlü difteri toksoid konjuge meningokok aşısı (ACWY-D) veya dörtlü meningokok polisakkarit aşısı (ACWY-PS)) alanlarda lokal ve sistemik reaktojenite oranları gibi diğer istenmeyen olayların oranı genel olarak benzerdir.

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, keyifsizlik, enjeksiyon bölgesi ağrısı, enjeksiyon bölgesi eritemi (≤ 50 mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu (≤ 50 mm)

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi eritemi (>50 mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu (>50 mm), 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=2663) ve 19 ila 55 yaş (N=1606) 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 reaksiyone site profili ve advers olay oranları, 11-55 yaşındaki MENVEO kullanan gönüllülerde gözlenen 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

Pazarlama sonrası spontan rapordardan 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.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Bilinmiyor: Aşılama bölgesinde selülit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaksi 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: 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, vücut sıcaklığında yükselme

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 meningokokal hastalığa 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 seriler uygulanan bebeklerde önceden belirlenmiş olan immünojenisite sonlanma noktası, hSBA ≥ 1.8 değerine ulaşan hastaların oranı olup nokta tahmini için 2 yönlü %95 GA'nın alt sınırı son dozdan bir ay sonra serogrup A aşısı uygulananlarda $\geq \%80$, serogrup C, W-135 ve Y aşısı uygulananlarda $\geq \%85$ 'dir. Serum örnekleri 2 aylıkken (ilk bebek dozundan önce), 7 aylıkken (bebek serisinden 1 ay sonra), 12 aylıkken (daha büyük bebek dozundan önce) ve 13 aylıkken (son dozdan 1 ay sonra) alınmış olup bu sayede bebek serilerinin ve ayrıca tam serilerin immünojenisitesi değerlendirilebilmiştir. MENVEO'nun bebeklerdeki immünojenisitesi 2, 4, 6 ve 12 aylıkken 4 dozluk seriler uygulanan ve 2, 4, 6 ve 16 aylıkken 4 dozluk seriler alan olguların dahil olduğu iki pivot, randomize, kontrollü, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir.

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 aşilarla birlikte MENVEO uygulaması sonrasında bakterisidal 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
	% $\geq 1:8$	67	94	76	89	89	95
	%95 GA	(61, 74)	(87*, 98)	(69, 81)	(83*, 93)	(85, 93)	(89, 98)
C	GMT	13	77	21	54	43	146
	%95 GA	(11, 16)	(55, 109)	(17, 26)	(44, 67)	(36, 52)	(113, 188)
		N = 204	N = 86	N=199	N=156	N=272	N=122
W-135	% $\geq 1:8$	97	98	94	95	97	98
	%95 GA	(93, 99)	(92*, 100)	(90, 97)	(90*, 98)	(94, 99)	(94, 100)
	GMT	108	227	74	135	150	283
	%95 GA	(92, 127)	(155, 332)	(62, 87)	(107, 171)	(127, 177)	(225, 355)
		N = 197	N = 85	N=194	N=153	N=264	N=112
	% $\geq 1:8$	96	100	98	97	98	100
	%95 GA	(93, 99)	(96*, 100)	(95, 99)	(93*, 99)	(96,100)	(97, 100)

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	
	GMT %95 GA	100 (86, 116)	416 (288, 602)	79 (67, 92)	215 (167, 227)	182 (159, 208)	727 (586, 903)
		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)
Y	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 \geq %80 ve serogrup C, W-135 ve için \geq %85; Çalışma V59_33: %95 GA > alt sınırı serugrup A için %80 ve serogrup C, W ve için > %85).

eksojen insan kompleman kaynaklı (hSBA) Serum Bakterisidal Tayini.

% \geq 1:8 = belirli bir serogrup karşısında hSBA \geq 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 \geq 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 \geq 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; 1170 çocuk MENVEO ile aşılanmış, 1161 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. Her iki yaş grubunda da, MENVEO’nun ACWY-D’den aşağı olmadığı, gönüllülerin serolojik yanıt gösteren kısmı ve \geq 1:8 oranında hSBA’ya sahip olan gönüllü yüzdesinde serogrup C, W-135 ve Y için gösterilmiş olup serogrup A için gösterilmemiştir. Her iki yaş grubu için de (2-5 yaş ve 6-10 yaş), hSBA GMT’ler ile ölçülen immün yanıtı tüm serogruplar için aşağı değildir (Tablo 2). Ayrıca, serogrup W-135 ve Y için, serolojik yanıt gösteren katılımcıların yüzdesi, \geq 1:8 oranında hSBA’ya sahip olan katılımcıların yüzdesi ve GMT düzeyleri, MENVEO alanlar arasında istatistiksel olarak daha yüksek olmuştur. GMT düzeyleri, serogrup C için de, MENVEO alanlar arasında istatistiksel olarak daha yüksek olmuştur.

Table 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 %72 (68, 75)	N=606 26 (22, 30)	N=551 %77 (74, 81)	N=551 35 (29, 42)
C	N=607 %68 (64, 72)	N=607 18 (15, 20)	N=554 %77 (73, 80)	N=554 36 (29, 45)
W135	N=594 %90 (87, 92)	N=594 43 (38, 50)	N=542 %91 (88, 93)	N=542 61 (52, 72)
Y	N=593 %76 (72, 79)	N=593 24 (20, 28)	N=545 %79 (76, 83)	N=545 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 %79 (74, 84)	N=281 %37 (31, 43)	N=280 36 (30, 44)	N=281 6.31 (5.21, 7.64)	N=253 %23 (18, 29)	N=238 %13 (9, 18)	N=253 3.88 (3.39, 4.44)	N=238 3 (2.61, 3.44)
C	N=281 %73 (68, 78)	N=283 %54 (48, 60)	N=281 26 (21, 34)	N=283 15 (12, 20)	N=252 %53 (47, 59)	N=240 %44 (38, 51)	N=252 11 (8.64, 13)	N=240 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 aşılamasının klinik yararı bilinmemektedir.

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

Primer aşılamadan sonra 5. yılda antikör kalıcılığı, V59P20 çalışmasının bir uzatması olan V59P20E1 çalışmasında değerlendirilmiştir. Serogrup C, W135 ve Y’ye karşı antikör 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 titrelere 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=2649) veya karşılaştırma ajanı olarak meningokokal aşıya konjuge, kuadrivalan difteri toksoidi (ACWY-D) (N=875) verilmiştir. Serumlar hem aşılama önce hem de aşılama 1 ay 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 bir ay sonra MENVEO'nun tekli bir dozunun immünojenisitesi kuadrivalan, ACWY-Difteri toksoid protein konjugat aşısı (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)	hSBA > 1:8 (%95)
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).

Aşılama zamanında 11-18 yaş grubundaki gönüllüler arasında aşılama sonrası 21. ayda MENVEO için immün yanıtların kalıcılığı aşağıdaki Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: MENVEO aşılama 21 ay sonra immün yanıtların kalıcılığı (aşılama 11-18 yaşında olan gönüllüler)

Serogroup	GMT (%95 CI)	hSBA $\geq 1:8$ (%95 CI)
A	5.29 (4.63, 6.05)	%36 (30, 42)
C	10 (9.02, 12)	%62 (56, 68)
W135	18 (15, 20)	%84 (79, 88)
Y	12 (10, 14)	%67 (61, 72)

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

Tablo 7: MENVEO veya kuadrivalan polisakarit meningokokal aşı (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 %81 (74, 87)	N=149 %41 (33, 49)	N=140 33 (25, 44)	N=149 7.31 (5.64, 9.47)
C	N=140 %84 (77, 90)	N=147 %61 (53, 69)	N=140 59 (39, 89)	N=147 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 aşılamadan 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.

Erişkinlerde immünojenisite

Temel çalışma V59P13'te, 19-55 yaş arası yetişkinlerde, MENVEO'ya yanıtlar değerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 8'de 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 8: 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)

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 9).

Tablo 9: 56-65 yaşındaki erişkinlerde bir dozaşılamadan bir ay sonra MENVEO veya ACWY-PS'nin immünojenisitesi

Serogrup	Menveo hSBA \geq 1:8 (%95 CI)	ACWY-PS hSBA \geq 1:8 (%95 CI)
A	N=83	N=41
	%87 (78, 93)	%63 (47, 78)
C	N=84	N=41
	%90 (82, 96)	%83 (68, 93)

W135	N=82	N=39
	%94 (86, 98)	%95 (83, 99)
Y	N=84	N=41
	%88 (79, 94)	%68 (52, 82)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Geçerli değildir.

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

Eliminasyon:

Geçerli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Laboratuar hayvanlarında, aşıllı maternal tavşanlarda veya 29 günlük emzirme boyunca döllerinde herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir.

Çiftleşme öncesi ve gebelik sırasında MENVEO verilen dişi tavşanlarda fertilité üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

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; halobütül 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 (21G,1 ½) 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