

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MENVEO 0.5 mL IM enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon  
Meningokokkal (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	10 mikrogram
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge mikrogram	16.7     ila     33.3
Her bir çözelti flakonu şunları içerir:	
Meningokok grup C oligosakkarit ile	5 mikrogram
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge mikrogram	7.1     ila     12.5
Meningokok grup W135 oligosakkarit ile	5 mikrogram
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge mikrogram	3.3     ila     8.3
Meningokok grup Y oligosakkarit	5 mikrogram
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge mikrogram	5.6     ila     10.0
<b>Yardımcı maddeler:</b>	
Potasium 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. KLINİK ÖZELLİKLER**

### **4.1. Terapötik endikasyonlar**

MENVEO *Neisseria meningitidis* serogrup A, C, W135 ve Y'ye maruziyet riski taşıyan çocukların (2 yaşından itibaren ve üstü), adolesanlar ve erişkinlerin invaziv 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 yaşından itibaren ve üstü), adolesanlar ve erişkinlerde:

MENVEO 0.5 mL'lik tek doz enjeksiyon şeklinde uygulanır.

MENVEO'nun pekiştirme doz ihtiyacı ve zamanı henüz tanımlanmamıştır.

#### **Uygulama şekli:**

MENVEO tercihen deltoid kastan intramusküler enjeksiyon ile uygulanmalıdır.

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 ihtiyatla kullanılmalıdır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

MENVEO 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

MENVEO 2 yaş ve üzeri çocuk ve adolesanlarda 0.5 mL'lik tek doz enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

MENVEO'nun kullanımı ile ilgili 56-65 yaşındaki bireylerle ilgili sınırlı veri bulunmaktadır, 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).

Diger aşılar 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 aşılarda 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 aşında 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).

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 Immün 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 meningokokkal A, C, W135 ve Y konjugat aşılara karşı bir immün yanıt oluşturamayabilir.

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

MENVEO'nun güvenlilik ve etkililiği kronik tıbbi durumları, epilepsişi veya Down sendromu gibi bilinen sitogenetik anomalileri olan kişilerde değerlendirilmemiştir.

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

MENVEO ile yapılan çalışmalarda, miktar tayininde insan komplemanı kullanıldığından 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. Bağışıklığı pekiştirici (tekrar) dozun güvenliliği ile ilgili veriler şu an için kısıtlıdır. Ancak, bireyin Men A'ya karşı maruziyet riski varsa ve MENVEO dozu yaklaşık bir yıldan önce uygulandıysa, tekrar doz aşısı yapılabilir.

MENVEO, 0.5mL'lik dozda 12.5mg sukroz içermektedir. Sukroza karşı uygulama yolu nedeniyle herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

2 ila 10 yaş çocuklarda, MENVEO ile birlikte kullanım halinde diğer çocukluk aşlarının güvenirliğini 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 aşının eşzamanlı uygulanmasını desteklemektedir.

İki çalışmada da artmış bir reaktojenisite oranı veya aşının 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抗原inin ikisine karşı antikor yanıtında bir miktar baskılanmaya ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. Bu gözlemin klinik ilgisi bilinmemektedir. Aşılama sonrası, aşayı kullananların % 97'si her bir aşının karşı tespit edilebilir antikora sahip bulunmuştur.

MENVEO yukarıda listeli olanlar dışındaki aşının eşzamanlı olarak uygulanması konusunda çalışmamıştır. MENVEO mutlaka gerekli olmadığı sürece özellikle canlı aşilar olmak üzere, diğer aşilarla aynı zamanda uygulanmamalıdır.

Eşzamanlı aşilar daima farklı enjeksiyon bölgelerinden ve tercihen kontralateral olarak uygulanmalıdır. Herhangi bir eşzamanlı uygulama ile advers reaksiyonların yoğunlaşmış olduğu kontrol edilmelidir.

Aşayı kullanan kişi immünosupresan tedavi görüyorsa immünolojik yanıt azalabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

MENVEO'nun böbrek veya karaciğer yetmezliği için bir risk oluşturabileceğine işaret eden hiçbir veri mevcut değildir. Eğer böbrek ve karaciğer yetmezliği olan birisine uygulanacaksa, MENVEO'nun dozunda ayarlama yapılmasına gerek yoktur.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

MENVEO'nun 2 yaşıdan küçük çocukların güvenliliği ve etkililiği konusundaki klinik araştırmalar devam etmektedir.

#### **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 meningokokkal 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. Bu nedenle MENVEO, emzirme döneminde 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 dışı tavşanlarda fertilité 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. Aşlamayı takiben nadiren sersemlik bildirilmiştir. Bu durum araç ve makine kullanımını geçici olarak etkileyebilir. Aşı uygulanan kişilerin bu bakımından uyarılması gerekmektedir.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Her bir sıklık gruppamasında, 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 10 yaş arası çocuklarda:

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

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

### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları:**

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, atralji

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgесine iliskin hastalıklar**

Çok yaygın: Sinirlilik, keyifsizlik, enjeksiyon bölgesi ağrısı, enjeksiyon bölgesi eritemi ( $\leq 50$  mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu ( $\leq 50$  mm)

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

Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi kaşintısı

### **11 ila 65 yaş arası bireylerde**

Herhangi bir bölgesel, sistemik reaksiyonun veya diğer tür reaksiyonların insidansı ve şiddeti tüm çalışmalarındaki MENVEO gruplarında, adolesan ve erişkin yaş grupları içinde genellikle benzer bulunmuş olup, iki meningokokkal karşılaştırma aşısına (meningokokkal aşıyla konjuge kuadrivalan difteri toksoidi veya kuadrivalan meningokokkal polisakkarit aşısı) kıyasla da önemli ölçüde farklı bulunmamıştır. Ayrıca 11 ila 18 (adolesan) yaş grubunda tek başına verildiğinde MENVEO'nun reaksiyonjenisitesi, tek başına verildiğinde Tdap'inkinden önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.

MENVEO'nun güvenliliği, MENVEO kullanan 6.185 katılımcının (11-65 yaş arası) dahil olduğu beş randomize kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir. MENVEO kullanıcıları arasında % 61, % 17, % 22 ve % 3.4'ü sırasıyla 11-18 yaş, 19-34 yaş, 35-55 yaş ve 56-65 yaş gruplarını oluşturmuştur. İki birincil güvenlik çalışma, sırasıyla 11 ila 55 yaş (N=2663) ve 19 ila 55 yaş (N=1606) yaşındaki katılımcıları kaydeden randomize, aktif kontrollü çalışmalar olmuştur.

MENVEO kullanan 56-65 yaşındaki gönüllüler (N=216) arasında reaksiyonjenisite profili ve advers olay oranları, 11-55 yaşındaki MENVEO kullanan gönüllülerde gözlenene benzer bulunmuştur. Bir kuadrivalan meningokokkal polisakkarit aşısı (Menomune ; Sanofi Pasteur) (ACWY-PS) kullanıcılarına kıyasla, 56-65 yaş aralığındaki daha yüksek bir gönüllü oranı

aşılama sonrası 4-7. günlerde enjeksiyon bölgesinde ağrı rapor ederken, aşılama sonrası 1-3. günlerde etmemiştir. Advers olay oranları MENVEO kullanan daha genç gönüllüler arasında görülen ve ACWY-PS kullanan 56-65 yaşındaki gönüllüler arasında görülenle benzer bulunmuştur. Nispeten daha az sayıda MENVEO kullanıcısı olduğu düşünüldüğünde, bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır. Sonuçta, MENVEO'nun karşılaştırma aşılarına benzer bir profille güvenli ve tolere edilebilir olduğu bulunmuştur. Adolesan yaşı grubunda aşının güvenlilik ve tolere edilebilirliği Tdap'a kıyasla lehte olup, diğer aşıların eşzamanlı veya ardışık kullanılması ile önemli ölçüde değişmemiştir.

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

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgесine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Enjeksiyon bölgesi ağrısı, enjeksiyon bölgesi eritemi ( $\leq 50$  mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu ( $\leq 50$  mm), enjeksiyon bölgesi kaşıntısı, halsizlik

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi eritemi ( $>50$  mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu ( $>50$  mm), ateş  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , titreme

#### **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 serogrupa özgü antikapsüler antikorlarının üretimi ölçülerek belirlenmiştir Serum bakteri öldürücü etkinlik (SBA) ekzojen kompleman kaynağı olarak insan serumu (hSBA) kullanılarak ölçülmüştür. hSBA meningokokkal hastalığa karşı orijinal koruma korelatı olarak belirlenmiştir.

İmmünojenisite, çocukları (2-10 yaş), adolesanları (11-18 yaş), erişkinleri (19-55 yaş) ve yaşlı erişkinleri (56-65 yaş) kaydeden randomize, çok merkezli, aktif kontrollü, klinik çalışmalarında değerlendirilmiştir.

## Çocuklarda immünojenisite

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 kısmının  $\geq 1:8$  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 yanımı tüm serogruplar için aşağı değildir (Tablo 1). Ayrıca, serogrup W-135 ve Y için, serolojik yanıt gösteren 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 1: 2-5 yaş ve 6-10 yaş arası gönüllüler arasında MENVEO ile aşılamadan 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 yanımı, karşılaştırma aşısı ACWY-PS'den aşağı olmamakla kalmamış, bunların hepsi, aşılamadan 1 ay sonra tüm serogruplar ve tüm immün ölçümleri için karşılaştırma açısından istatistiksel olarak daha yüksek olmuştur. Aşılamadan 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,

Temel galisimda (V59P13), katalimclara ya bir doz MENVEO (N=2649) veya karisilastirma asam olarak meningokokkal asiyakonjuge, kudarivalan difteri toksoidi (ACWY-D) (N=875)

11 yaş ve üzerindeki bireylerde immunogeniste

ilk asıllamadan 1 ay sonra, HSBA  $\geq 1:8$  olan gönüllülerin yıldızdesi tüm serogruplarda istikrari bulanıklıkta önemli bir artırmaya başlamıştır. MENVEO olarak MENVEO grubundan daha yükseltir (A, C, W135 ve Y serogrupları içindeki MENVEO'ya kıyasla ACWY-PS, sırasıyla %63'e karşı %39, %46'ya karşı %39, %78'e karşı %59, ve %65'e karşı %57).

ACWY-PS den asası olmamıştır. Finlandiya ve Polonya'da 12-59 yaşlık genciklerde, randomize, korti-gözlemeccili bir galisma sergelenmiştir (V59P7). 2-5 yaş arasındaki toplam 199 geninlli protokole göre MENVEO grubunda, 3-5 yaş arasındaki toplam 81 geninlli ACWY-PS grubunda

Ajantin'de yapilan randomize, gizlemeçi kırı bir gizlemeada (V59P10) göçükler, MENVEO (N=949) ya da ACWY-PS'den (N=551) birebir tek dozuya la asilammiştir. Her aşı grubundaki 150 gönüllüden olusan bir alt kütme içinde imtihanosemiste degerlendirilmiştir. 2-10 yaş arası gocuklarla gizlenen imtinan yani tıbbi yanit yukanma gizlemeada gizlemeen V59P8 galismasında gizlenen yamitlarla oldukça benzer gizemistir. Asilamadan 1 ay sonra, serolojik yani gösternen, ≥1:8 ranımda HSB A ve GMT'lerde sahip gönüllülerin yüzdesi ile ölçulen MENVEO imtinan yaniti,

Tablo 2: 2 ile 10 yaş arası gönüllüler arasımda assılamadan 1 ay ve 12 ay sonra MENVEO ve ACWY-PS'ye karşı serum bakteri öldürme efüzyonu antikor yarımalarının

ACWY-PS'den istatistiksel olarak yükselen sayısal olmayan etmisiştir. MENVEO, seroegrub C'yi sınıflandırmak için kullanılmıştır. Bu sınıflandırma 2 tablo ile gösterilmiştir.

verilmiştir. Serumlar hem aşılamadan önce hem de aşılamadan 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, aşılamadan 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 3'te özetlenmektedir.

**Tablo 3. 11-18 yaşındaki gönüllüler arasında MENVEO ile aşılamadan 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).

Aşılama zamanında 11-18 yaş grubundaki gönüllüler arasında aşılama sonrası 21. ayda MENVEO için immün yanıtların kalıcılığı aşağıdaki Tablo 4'te gösterilmektedir.

**Tablo 4. MENVEO aşılamadan yaklaşık 21 ay sonra immün yanıtların kalıcılığı (aşılamada 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 meningokokkal polisakkarit aşısı (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

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

Table 6: 19-55 yaş arası gönüllülerde MENVEO ile asılamadan bir ay sonra serum bakteri oldırıcılık antikor yanıtları

Temeel galisema V59P13'te, 19-55 yaş arası yetişkinlerde, MENVEO'ya yanıtlar degerlendirilmiştir. Sonuçlar Tablo 6'da özetlenmiştir. Baslangıçta seronegatif olan 19-55 yaş arası gönüllülerin içindeki bir grupta, bir MENVEO dozundan sonra HSBA  $\geq 1:8$  değerine ulaşan gönüllülerin oranı sekilde dir: serogrup A %67 (582/875); serogrup C %71 (401/563); serogrup W135 %82 (131/160); serogrup Y %66 (173/263).

Erişkinlerde immünogeniste AYI gönüllülerde asılamadan 1 yıl sonra, ACWY-PS ile karşılaştırıldıgında, MENVEO ile karşılaştırılabilir düzeyde HSBA  $\geq 1:8$  görülmüştür. Benzer bulgular HSBA ve GMT'lerin asılaması gönüllülerin daha yüksek bir kisminda, serogrup C, W135 ve Y iğin serogrup A ile karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlar, MENVEO ile asılamadan bir ay sonra serum bakteri oldırıcılık antikor yanıtları.

Serogroup	HSBA $\geq 1:8$ (%95 CI)	HSBA GMT (%95 CI)	Menveo	ACWY-PS
A	N=140	N=149	N=140	N=149
	%81 (74, 87)	%41 (33, 49)	33 (25, 44)	731 (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 (84, 95)	%82 (77, 89)	92 (75, 88)	35 (68, 124) (27, 47)

Table 5. MENVEO veya kudriyalan polisakkarit meningeokokkal ası (ACWY-PS) kullanın ve asılamam 1. ayında degerlendirilen, erişkinlerde imün yanıt oramlarının karşılaştırılması

### 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 7).

**Tablo 7: 56-65 yaşındaki erişkinlerde bir dozaşlamadan 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, aşılı maternal tavşanlarda veya 29 günlük emzirme boyunca döllerinde herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir.

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Potasium 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 saatte kadar saklanabilir.

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

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

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda; halobütil kauçuk tipalı, flip-off kapaklı Tip I cam flakonda liyofilize toz ve teflon kauçuk tipalı flip-off kapaklı Tip I cam flakonda çözelti içeren tek dozlu 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 sulandırımadan 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 aşırı çözülene kadar güçlü bir şekilde çalkalanır.

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

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

Enjeksiyondan önce iğne uygulama için uygun olanla değiştirilir. Aşının enjeksiyonundan

önce enjektörde hava kabarcığı olmamasına dikkat edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

NOVARTİS Ürünleri

Yenişehir Mah. Dedepaşa Cad.

Elif Sok. 34912 Kurtköy İstanbul, Türkiye

**8. RUHSAT NUMARASI :44**

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 02/11/2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**