

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEXSERO 0,5 mL IM enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör

Çok bileşenli Meningokok grup B Aşısı (rekombinant, adsorbe)

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde(ler):

Bir doz (0,5 ml) aşağıdaki etkin maddeleri içerir:

Rekombinant *Neisseria meningitidis* grup B NHBA füzyon proteini <sup>1, 2, 3</sup> .....50 mikrogram

Rekombinant *Neisseria meningitidis* grup B NadA proteini <sup>1, 2, 3</sup> .....50 mikrogram

Rekombinant *Neisseria meningitidis* grup B fHbp füzyon proteini <sup>1, 2, 3</sup> .....50 mikrogram

PorA P1.4 içeren toplam protein miktarı olarak ölçülen *Neisseria meningitidis* grup B suşu NZ98/254'ten dış membran vezikülleri (OMV) <sup>2</sup> .....25 mikrogram

<sup>1</sup> rekombinant DNA teknolojisi ile *E. coli* hücrelerinden üretilir.

<sup>2</sup> alüminyum hidroksit (0,5 mg Al<sup>3+</sup>) üzerinde adsorbe

<sup>3</sup> NHBA (*Neisseria* Heparine Bağlanan Antijen), NadA (*Neisserial* adhesin A), fHbp (faktör H'ye bağlanan protein)

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür ..... 3,125 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon içeren kullanıma hazır enjektör.

Beyaz, opak sıvı süspansiyon.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

BEXSERO, 2 ay ve üzeri yaştaki kişilerin, *Neisseria meningitidis* grup B'nin neden olduğu invaziv meningokokal hastalığına karşı aktif bağışıklanması için endikedir. İnvaziv hastalığın farklı yaş gruplarındaki etkisi ile birlikte grup B suşlarının farklı coğrafi bölgelerdeki antijen çeşitliliği de aşılama sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. Spesifik grup B suşlarına karşı koruma ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler. BEXSERO'nun kullanımı, resmi tavsiyeler doğrultusunda olmalıdır.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Farklı popülasyonlarda dozlar:

**Tablo 1: Pozoloji özeti**

İlk dozun uygulandığı yaş	Primer Bağışıklama	Primer Dozlar Arasındaki Süre	Rapel
<b>Bebekler, 2 aylık ila 5 aylık<sup>a</sup></b>	Her biri 0,5 ml'lik 3 doz	En az 1 ay	Evet, primer seriler ve rapel dozu arasında en az 6 aylık bir süre ile 12 ila 15 aylık yaşta bir doz <sup>b,c</sup>
	Her biri 0,5 ml'lik 2 doz	En az 2 ay	
<b>Bebekler, 6 aylık ila 11 aylık</b>	Her biri 0,5 ml'lik 2 doz	En az 2 ay	Evet, primer seri ile rapel doz arasında en az 2 aylık süre bırakılarak yaşamın 2. yılında (12 ay ila 23 ay arasında) tek doz <sup>c</sup>
<b>Çocuklar, 12 aylık ila 23 aylık</b>	Her biri 0,5 ml'lik 2 doz	En az 2 ay	Evet, primer seri ile rapel doz arasında 12-23 aylık süre bırakılarak tek doz <sup>c</sup>
<b>Çocuklar, 2 yaş ila 10 yaş</b>	Her biri 0,5 ml'lik 2 doz	En az 1 ay	Resmi kılavuzlarla uyumlu olarak, primer seri sonrası meningokokal hastalık maruziyet riski bulunan bireylerde rapel doz değerlendirilmelidir <sup>d</sup>
<b>Adölesanlar (11 yaştan itibaren) ve erişkinler*</b>			

<sup>a</sup> İlk doz en az 2 aylıkken verilmelidir. BEXSERO'nun 8 haftalıktan küçük bebeklerde güvenlilik ve etkililiğine ilişkin çalışma mevcut değildir. Veri bulunmamaktadır.

<sup>b</sup> Gecikme durumunda, rapel doz 24 aydan sonra verilmemelidir (bkz. Bölüm 5.1).

<sup>c</sup> bkz. Bölüm 5.1 Daha fazla rapel doz gerekliliği ve zamanlaması henüz belirlenmemiştir.

<sup>d</sup> bkz. Bölüm 5.1

\* 50 yaşın üzerindeki erişkinlerde veri mevcut değildir.

### Uygulama şekli:

Aşı, tercihen bebeklerde uyluğun anterolateral bölgesine ve daha büyük hastalarda üst kolun deltoid kası bölgesine derin intramüsküler enjeksiyon şeklinde yapılmalıdır.

Aynı zamanda birden fazla aşı uygulanacaksa farklı enjeksiyon yerleri kullanılmalıdır.

Aşı intravenöz, subkutan ya da intradermal yolla uygulanmamalıdır ve aynı enjektör içerisinde başka aşılarla karıştırılmamalıdır.

Uygulama öncesinde BEXSERO'nun kullanımı ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6

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

##### **Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda BEXSERO'nun güvenliliği ve etkililiği tanımlanmamıştır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

8 haftalıktan küçük bebeklerde BEXSERO'nun güvenliliği ve etkililiği tanımlanmamıştır.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

50 yaşın üzerindeki kişilerde BEXSERO'nun güvenliliği ve etkililiği tanımlanmamıştır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Bu tıbbi ürün etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan kişiler kullanmamalıdır.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Diğer aşılar gibi, BEXSERO uygulaması da akut şiddetli ateşli hastalık geçiren kişilerde ertelenmelidir. Bununla birlikte, soğuk algınlığı gibi minör bir enfeksiyonun varlığı aşılamanın ertelenmesine neden olmamalıdır.

İntravasküler yolla enjekte edilmemelidir.

Enjekte edilen tüm aşılar da olduğu gibi, aşılama sonrasında oluşabilecek anafilaktik reaksiyonlar için uygun tıbbi tedavi ve gözetim olanakları daima hazır durumda bulundurulmalıdır.

Aşılama ile bağlantılı olarak, iğne ile enjeksiyona psikojenik yanıt şeklinde, vazovagal reaksiyonlar (senkop), hiperventilasyon ya da strese bağlı reaksiyonlar dahil anksiyeteye bağlı reaksiyonlar ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bayılmaya bağlı yaralanmaların önlenmesine yönelik prosedürlerin hazır bulundurulması önemlidir.

BEXSERO trombositopenisi veya kanama bozuklukları olan kişilere intramüsküler uygulama kontrendike olduğundan uygulanmamalıdır. Bu kişilere ancak potansiyel yararın risklerden fazla olması durumunda uygulanabilir.

Tüm aşılar da olduğu gibi, BEXSERO ile aşılama da aşılanan tüm kişilerde koruma sağlamayabilir. BEXSERO'nun dolaşımdaki tüm meningokok grup B suşlarına karşı koruma sağlaması beklenemez (bkz. Bölüm 5.1).

Birçok aşıda olduğu gibi, sağlık mesleği mensupları, bebekler ve çocukların (2 yaş altı) aşılanmasından sonra vücut sıcaklığında olabilecek yükselmelerin bilincinde olmalıdır. Aşılama

zamanında ve aşılama sonrası kısa bir süre sonra profilaktik antipiretik uygulaması, aşılama sonrası febril reaksiyonların insidansını ve şiddetini azaltabilir. Antipiretik ilaçlara, bebekler ve çocuklara (2 yaş altı) yönelik yerel kılavuzlar doğrultusunda başlanmalıdır.

Bağışıklığı baskılayıcı tedavi, genetik bozukluk veya diğer nedenlerle bağışıklık sistemi bozulmuş kişilerde BEXSERO ile aşılama sonrasında antikor yanıtı azalabilir. Kompleman eksikliği, spleni veya splenik fonksiyon bozukluğu görülen kişilerdeki immünojenite verileri Bölüm 5.1’de gösterilmiştir.

Kalıtsal kompleman eksikliği (örn. C3 veya C5 yetmezliği) olan bireyler ve terminal kompleman aktivasyonunu inhibe eden tedavi (örn. ekulizumab) alan bireylerde, BEXSERO ile aşılama sonrası antikor gelişme bile, *Neisseria meningitidis* grup B kaynaklı invaziv hastalık riski daha yüksektir.

BEXSERO’nun 50 yaşın üzerindeki kişilerde kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Kronik hastalıkları olan kişilerde BEXSERO kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır.

Çok prematüre bebekler (gebeliğin 28. haftası ve öncesinde doğanlar) ve özellikle solunum sistemi gelişimi eksikliği hikayesi olanlarda primer bağışıklama serilerinin uygulanmasında potansiyel apne riskine karşı 48-72 saat solunum sisteminin izlenmesi gerekmektedir. Bu grup bebekte aşılamanın yararı yüksek olduğundan, aşılama engellenmemeli ve ertelenmemelidir.

Enjektörün uç kapağı doğal kauçuk lateks içerebilir. Latekse bağlı alerjik reaksiyon gelişme riski çok düşük olmakla birlikte, sağlık çalışanları, bu aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilere uygulamadan önce risk yarar oranını göz önünde bulundurmalıdır.

Kanamisin, üretim sürecinin ilk aşamalarında kullanılmaktadır ve üretimin sonraki aşamalarında uzaklaştırılmaktadır. Nihai aşıda kanamisin bulunsa bile düzeyleri, doz başına 0,01 mikrogramın altındadır. BEXSERO’nun kanamisine duyarlı kişilerde güvenli kullanımı henüz saptanmamıştır.

BEXSERO, 0,5 ml’lik dozda 1mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum 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 ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

##### **Diğer aşılama ile kullanım**

BEXSERO, parantez içerisinde belirtilen aşı antijenlerinin herhangi birinin monovalan ya da kombinasyon şeklindeki aşılama ile (difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, *Haemophilus influenzae* tip b, inaktif çocuk felci aşısı, hepatit B, 7-valanlı konjüge pnömokok, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, su çiçeği ve konjüge meningokok A, C, W, Y aşısı) eş zamanlı olarak uygulanabilir.

Klinik çalışmalar, rutin aşıların tek başına uygulandığı gruptaki antikor cevabıyla karşılaştırıldığında BEXSERO ile eş zamanlı uygulanan rutin aşıların immün yanıtlarının BEXSERO uygulanmasından etkilenmediğini göstermiştir. Çalışmalar arasında inaktif çocuk

felci virüsü tip 2 ve konjüge pnömokok serotip 6B'ye yanıtlar açısından tutarsız sonuçlar bildirilmiş ve pertusis pertaktin antijenine karşı daha düşük antikor titreleri gözlemlenmiştir, fakat bu veriler klinik açıdan anlamlı bir etkileşime işaret etmemektedir.

BEXSERO ile yukarıda listelenen diğer aşuların eş zamanlı uygulanması sonrasında daha sık ortaya çıkan ateş, enjeksiyon yerinde hassasiyet, yeme alışkanlıklarında değişiklik ve iritasyon nedeniyle mümkün olduğu durumlarda aşulamaların farklı zamanlarda yapılması düşünülebilir. Profilaktik parasetamol kullanımı, BEXSERO ya da rutin aşuların immünojenitesini etkilemeksizin ateş insidansını ve şiddetini azaltır. Parasetamol dışında diğer antipiretiklerin immün yanıt üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

BEXSERO'nun yukarıda belirtilenlerden başka aşularla bir arada kullanımı çalışılmamıştır.

Başka aşularla bir arada verildiğinde BEXSERO farklı enjeksiyon yerlerinden uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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

Veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon**

Veri bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

##### **Gebelik dönemi**

Gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Maruziyetin söz konusu olduğu gebeliklerle ilgili yeterli klinik veri mevcut değildir.

Gebe kadınlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Buna rağmen, meningokok enfeksiyonuna maruziyet açısından net bir riskin söz konusu olduğu durumlarda aşılama engellenmemelidir.

Dişi tavşanlara beden ağırlıkları bazında insan dozunun yaklaşık 10 katına eşdeğer dozlarda BEXSERO verildiği bir çalışmada herhangi bir maternal ya da fetal toksisite ya da gebelik, anne davranışı, dişi fertilitesi ya da post-natal gelişim üzerinde herhangi bir etki söz konusu olmamıştır.

##### **Laktasyon dönemi**

Emzirme sırasında kadınlar ve çocuklarda aşının güvenliliği ile ilgili veri mevcut değildir.

Emzirme sırasında aşı yapma kararı verilmeden önce fayda/risk oranı incelenmelidir.

Laktasyonun 29. gününe kadar aşılanan anne tavşanlarda ya da yavrularında herhangi bir advers reaksiyon görülmemiştir. BEXSERO'nun, laktasyon öncesinde aşılanan anne hayvanlarda immünojen olduğu görülmüştür ve yavrularda antikolar tespit edilmiştir fakat sütteki antikor düzeyleri belirlenmemiştir.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

İnsanlarda fertilite ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmalarında dişi fertilitesi üzerinde herhangi bir etki olmamıştır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

BEXSERO'nun araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir düzeydedir. Diğer yandan, Bölüm 4.8'de değinilen istenmeyen etkilerden bazıları, araç veya makine kullanma becerisini geçici olarak etkileyebilir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

##### **Güvenlilik profilinin özeti**

BEXSERO'nun güvenliliği, en az bir BEXSERO dozu almış olan 10.565 katılımcıyı (2 aylık veya üzeri) kapsayan, 10'u randomize kontrollü klinik çalışma olan, toplam 17 çalışmada değerlendirilmiştir. BEXSERO alan katılımcılardan 6.837'si bebek ve çocuk (2 yaş altı), 1.051'i çocuk (2 ila 10 yaş) ve 2.677'si adölesan ve erişkin yaş gruplarında olmuştur. BEXSERO'nun primer bebek dozlarını alan katılımcılardan 3.285'i, yaşamın ikinci yılında rapel dozu almıştır.

Klinik çalışmalarda bebekler ve çocuklarda (2 yaş altı) gözlenen en yaygın lokal ve sistemik advers reaksiyonlar enjeksiyon yerinde hassasiyet ve eritem, ateş ve iritasyon olmuştur.

2, 4 ve 6 aylıkken aşılanan bebeklerle gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, BEXSERO rutin aşılar (şu antijenleri içeren: 7 valanlı konjüge pnömokok aşısı antijenleri, difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, hepatit B, inaktif poliomyelit ve *Haemophilus influenzae* tip b) ile bir arada uygulandığında ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), katılımcıların %69 ila %79'u tarafından bildirilirken aynı oran tek başına rutin aşılar alan katılımcılarda %44 ila %59 olmuştur. BEXSERO ve rutin aşılar ile aşılanan bebeklerde ayrıca daha yüksek oranlarda antipiretik kullanımı da bildirilmiştir. BEXSERO tek başına uygulandığında ateş sıklığı, klinik çalışmalar sırasında uygulanan rutin bebek aşıları ile ilişkilendirilen ile benzer olmuştur. Ateş ortaya çıktığında bunu genellikle öngörülebilir bir seyir takip etmiş, olayların büyük kısmı aşılamadan sonraki gün itibariyle düzelmiştir.

Adölesanlar ve erişkinlerde gözlenen en yaygın lokal ve sistemik advers reaksiyonlar enjeksiyon yerinde ağrı, kırıklık ve baş ağrısı olmuştur.

Aşı serisinin sonraki dozları ile advers reaksiyonların sıklığında ya da şiddetinde herhangi bir artış olmamıştır.

Aşılama ile en azından olasılıkla ilişkili olduğu kabul edilen istenmeyen etkiler (primer bağışıklama ya da rapel doz sonrasında) sıklığa göre sınıflandırılmıştır.

İstenmeyen etkilerin sıklığı aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır:

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)

Her bir sıklık gruplaması içinde istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sırasına göre verilmektedir.

Klinik çalışmalardan gelen bildirimlere ek olarak, pazara sunulmasından bu yana BEXSERO için dünya genelinden gelen katılımcı advers reaksiyon bildirimleri de aşağıda listelenmiştir. Bu advers reaksiyonlar büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllülük esası ile bildirildiğinden, bunların sıklıklarını güvenilir bir şekilde hesaplamak her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle sıklıkları bilinmiyor olarak listelenmiştir.

### **Bebekler ve çocuklar (10 yaşa kadar)**

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Lenfadenopati

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar (anafilaktik reaksiyonlar dahil)

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Yeme bozuklukları

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Uykulu olma, alışılmışın dışında ağlama, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Nöbetler (ateşli nöbetler dahil)

Bilinmiyor: Hipotonik-hiporesponsif atak, meningeal iritasyon (ense sertliği veya fotofobi gibi meningeal iritasyon belirtileri, aşılamanın hemen sonrasında ara sıra bildirilmiştir. Bu bulgular hafif ve geçici olmuştur)

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Deri renginde solukluk (rapel dozdan sonra seyrek)

Seyrek: Kawasaki sendromu

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: İshal, kusma (rapel dozdan sonra yaygın olmayan sıklıkla)

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın: Döküntü (12 ay ila 23 aylık çocuklar) (rapel dozdan sonra yaygın olmayan sıklıkla)

Yaygın: Döküntü (2 yaş ila 10 yaş bebekler ve çocuklar)

Yaygın olmayan: Egzama  
Seyrek: Ürtiker

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Eklem ağrısı

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

Çok yaygın: Ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), enjeksiyon yerinde hassasiyet (enjeksiyon yapılan uzuv hareket ettirildiğinde ağlama olarak tanımlanan enjeksiyon yerinde şiddetli hassasiyet dahil), enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde şişlik, enjeksiyon yerinde sertlik, irritabilite

Yaygın olmayan: Ateş ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon yapılan uzuvda bir aydan fazla sürebilen aşırı şişlik, enjeksiyon yeri veya etrafında su toplaması ve enjeksiyon yerinde nodül dahil)

### **Adölesanlar (11 yaştan itibaren) ve erişkinler**

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Lenfadenopati

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar (anafilaktik reaksiyonlar dahil)

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Senkop ya da enjeksiyona vazovagal yanıtlar, meningeal iritasyon (ense sertliği veya fotofobi gibi meningeal iritasyon belirtileri, aşılamanın hemen sonrasında ara sıra bildirilmiştir. Bu bulgular hafif ve geçici olmuştur)

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Bilinmiyor: Döküntü

#### **Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları**

Çok yaygın: Kas ağrısı, eklem ağrısı

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

Çok yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı (normal günlük aktiviteleri yerine getirememe olarak tanımlanan enjeksiyon yerinde şiddetli ağrı dahil), enjeksiyon yerinde şişlik, enjeksiyon yerinde sertlik, enjeksiyon yerinde kızarıklık, kırıklık



Bilinmiyor: Ateş, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon yapılan uzuvda bir aydan uzun sürebilen aşırı şişlik, enjeksiyon yeri veya etrafında su toplaması ve enjeksiyon yerinde nodül dahil)

#### 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**

Doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Doz aşımı durumunda tüm yaşamsal fonksiyonların izlemi ve olası semptomatik tedavi önerilmektedir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Bakteriyel aşılar, Meningokok B, çok bileşenli aşı  
ATC kodu : J07AH09

#### Etki mekanizması

BEXSERO ile bağışıklamada amaç, aşı antijenleri NHBA, NadA, fHbp, ve PorA P1.4'ü (OMV komponentinde mevcut immünodominant antijen) tanıyan bakterisidal antikorların üretimini indüklemektedir ve İnvaziv Meningokokal Hastalığına (IMH) karşı koruyucu olması beklenir. Bu antijenler farklı suşlar tarafından değişken biçimde eksprese olduğundan, bunları yeterli düzeyde eksprese eden meningokoklar, aşıyla ortaya çıkan antikorlar tarafından imha edilebilir. Meningokok grup B bakterilerinin farklı suşları ile insan kompleman serum bakterisidal aktivitesinin (hSBA) suş öldürme etkisi arasındaki ilişkiyi belirlemek ve antijen profilini öngörmek üzere Meningokok Antijen Tipleme Sistemi (MATS) geliştirilmiştir.

Beş Avrupa ülkesinde 2007-2008 yılları arasında toplanan yaklaşık 1.000 farklı invaziv meningokok grup B izolatı üzerinde yapılan bir çalışmada, köken ülkeye bağlı olmak üzere, meningokok grup B izolatlarının %73 ila %87'sinin aşı tarafından kapsanacak uygun bir MATS antijen profili olduğu gösterilmiştir. Genel olarak, 1.000 suşun yaklaşık %78'inin (%95 güven sınırları %63-90) aşidan kaynaklanan antikorlara karşı potansiyel olarak duyarlı olduğu belirlenmiştir.

BEXSERO'da bulunan aşı antijenleri, B grubu dışındaki meningokok gruplarına ait suşlar tarafından da eksprese edilir. Sınırlı veriler, diğer B grubu olmayan bazı suşlara karşı koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu kapsam henüz tanımlanmamıştır.

#### Klinik etkililik

BEXSERO'nun etkililiği klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Aşı antijenlerinin her birine serum bakterisidal antikor yanıtlarının indüklendiği gösterilerek aşının etkililiği ile ilgili sonuca varılmıştır (bkz. immünojenite başlığı). Aşı etkinliği ve etkisi gerçek dünya verileri ile gösterilmiştir.

### *Aşılamamın hastalık insidansına etkisi*

Birleşik Krallık'ta Bexsero, bebeklerde (2 ve 4 aylıkken) iki dozluk bir plan ve ardından bir rapel doz (12 aylıkken) kullanılarak Eylül 2015'te ulusal aşılama programına (UAP) dahil edilmiştir. Bu bağlamda, İngiltere Halk Sağlığı (PHE) ulusal düzeyde tüm doğum kohortunu kapsayan 3 yıllık bir gözlemsel çalışma yürütmüştür.

Programın üç yılından sonra, bebeklerin aşı durumlarından veya öngörülen meningokok grup B susu kapsayıcılığından bağımsız olarak aşı için uygun bebeklerde *Neisseria meningitidis* grup B'nin neden olduğu IMH vakalarında %75'lik istatistiksel olarak anlamlı bir azalma [İnsidans Oran Oranı (IRR) 0,25 (%95 CI: 0,19-0,36)] gözlenmiştir.

Güney Avustralya'da, yaşları 16 ile 19 arasında değişen 30.000'den fazla öğrenciye (liselerin %91'inden), bir ila üç ay aralıklarla iki doz Bexsero uygulanmıştır. Kesitli zaman-seri analizinde, iki yıllık takipte (Temmuz 2017-Haziran 2019) MenB IMH vakalarında %71'lik istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%95 CI: 15-90) gözlenmiştir.

### İmmünojenite

Aşı antijenlerinin her birinin (NadA, fHbp, NHBA ve PorA P1.4) serum bakterisidal antikor yanıtları, dört meningokok grup B referans suşundan oluşan bir set kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu suşlara karşı bakterisidal antikorlar, kaynak kompleman olarak (hSBA) insan kompleman Serum Bakterisidal Aktivitesi ile ölçülmüştür. NHBA referans suşunun kullanıldığı tüm aşı programları için veri mevcut değildir.

Primer immünojenite çalışmalarının çoğu randomize, kontrollü, çok merkezli klinik çalışmalar şeklinde gerçekleştirilmiştir. İmmünojenite bebeklerde, çocuklarda, adölesanlarda ve erişkinlerde değerlendirilmiştir.

### Bebeklerde ve çocuklarda immünojenite

Bebek çalışmalarında katılımcılara 2, 4 ve 6 aylıkken ya da 2, 3 ve 4 aylıkken üç BEXSERO dozu ve yaşamın ikinci yılında, 12 aylıktan itibaren bir rapel doz uygulanmıştır. Aşılama öncesinde, üçüncü aşıdan bir ay sonra (bkz. Tablo 2) ve rapel doz aşı yapıldıktan bir ay sonra serum örnekleri toplanmıştır (bkz. Tablo 3). Uzatma çalışmasında immün yanıtın kalıcılığı, rapel dozdan bir yıl sonra değerlendirilmiştir (bkz. Tablo 3). Bir başka klinik çalışmada 2 aylık ila 5 aylık bebeklerde iki veya üç doz takiben rapel sonrası immünojenite değerlendirilmiştir. İki dozdan sonraki immünojenite ayrıca çalışmaya alındıkları tarihte 6 ila 8 aylık olan bebeklerle gerçekleştirilen başka bir çalışmada da belgelenmiştir (bkz. Tablo 4).

Daha önce aşılanmamış çocuklar da yaşamlarının ikinci yılında iki doz almış olup, ikinci dozdan bir yıl sonra antikor persistansı ölçülmüştür (bkz. Tablo 4).

### 2 aylık ila 5 aylık bebeklerde immünojenite

### Üç dozluk primer seri sonrası rapel doz

2, 3, 4 ve 2, 4, 6 aylıkken uygulanan üç BEXSERO dozundan bir ay sonraki immünojenite sonuçları Tablo 2'de özetlenmektedir. Meningokok referans suşlarına karşı üçüncü aşılamadan bir ay sonraki bakterisidal antikor yanıtları her iki BEXSERO aşılama programında da fHbp, NadA

ve PorA P1.4 antijenlerine karşı yüksek olmuştur. 2, 4, 6 aylık programla aşılanan bebeklerde ayrıca NHBA antijenine karşı bakterisidal yanıtlar da yüksek olmuş fakat 2, 3, 4 aylık programda bu antijenin daha az immünojen olduğu görülmüştür. Bu programda NHBA antijeninin azalmış immünojenitesinin klinik sonuçları bilinmemektedir.

**Tablo 2. 2, 3, 4 ya da 2, 4, 6 aylıkken yapılan BEXSERO uygulamalarında üçüncü BEXSERO dozundan 1 ay sonra serum bakterisidal antikor yanıtları**

Antijen		Çalışma V72P13 2, 4, 6 ay	Çalışma V72P12 2, 3, 4 ay	Çalışma V72P16 2, 3, 4 ay
<b>fHbp</b>	% seropozitif* (%95 GA)	N=1149 %100 (99-100)	N=273 %99 (97-100)	N=170 %100 (98-100)
	hSBA GMT** (%95 GA)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
	% seropozitif (%95 GA)	N=1152 %100 (99-100)	N=275 %100 (99-100)	N=165 %99 (97-100)
<b>NadA</b>	hSBA GMT (%95 GA)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
	% seropozitif (%95 GA)	N=1152 %84 (82-86)	N=274 %81 (76-86)	N=171 %78 (71-84)
	hSBA GMT (%95 GA)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
<b>PorA P1.4</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=100 %84 (75-91)	N=112 %37 (28-46)	N=35 %43 (26-61)
	hSBA GMT (%95 GA)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)
	% seropozitif (%95 GA)	N=100 %84 (75-91)	N=112 %37 (28-46)	N=35 %43 (26-61)
<b>NHBA</b>	hSBA GMT (%95 GA)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

\* % seropozitif = hSBA  $\geq$  1:5 değerine ulaşan katılımcıların yüzdesi

\*\* GMT = geometrik ortalama titre.

2, 3 ve 4 aylıkken uygulanan BEXSERO aşısından 8 ay sonraki ve 2, 4 ve 6 aylıkken uygulanan BEXSERO aşısından 6 ay sonraki (rapel dozu öncesi zaman noktası) bakterisidal antikor kalıcılığı ve 12 aylıkken uygulanan dördüncü BEXSERO dozundan sonraki rapel doz verileri Tablo 3'te özetlenmektedir. Tablo 3'de ayrıca rapel dozdan bir yıl sonraki immün yanıtın kalıcılığı da gösterilmektedir.

**Tablo 3. 2, 3 ve 4 ya da 2, 4 ve 6 aylarda primer seriden sonra bebek 12 aylık iken rapel doz sonrası serum bakterisidal antikor yanıtları ve rapel dozdan bir yıl sonra bakterisidal antikor kalıcılığı**

<b>Antijen</b>		<b>2, 3, 4, 12. ay</b>	<b>2, 4, 6, 12. ay</b>
<b>fHbp</b>	rapel doz öncesi*	N=81	N=426
	% seropozitif** (%95 GA)	%58 (47-69)	%82 (78-85)
	hSBA GMT*** (%95 GA)	5,79 (4,54-7,39)	10 (9,55-12)
	rapel dozdan 1 ay sonra	N=83	N=422
	% seropozitif (%95 GA)	%100 (96-100)	%100 (99-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	135 (108-170)	128 (118-139)
	rapel dozdan 12 ay sonra	-	N=299
	% seropozitif (%95 GA)		%62 (56-67)
	hSBA GMT (%95 GA)		6,5 (5,63-7,5)
<b>NadA</b>	rapel doz öncesi	N=79	N=423
	% seropozitif (%95 GA)	%97 (91-100)	%99 (97-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	63 (49-83)	81 (74-89)
	rapel dozdan 1 ay sonra	N=84	N=421
	% seropozitif (%95 GA)	%100 (96-100)	%100 (99-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	1558 (1262-1923)	1465 (1350-1590)
	rapel dozdan 12 ay sonra	-	N=298
	% seropozitif (%95 GA)		%97 (95-99)
	hSBA GMT (%95 GA)		81 (71-94)
<b>PorA P1.4</b>	rapel doz öncesi	N=83	N=426
	% seropozitif (%95 GA)	%19 (11-29)	%22 (18-26)
	hSBA GMT (%95 GA)	1,61 (1,32-1,96)	2,14 (1,94-2,36)
	rapel dozdan 1 ay sonra	N=86	N=424
	% seropozitif (%95 GA)	%97 (90-99)	%95 (93-97)
	hSBA GMT (%95 GA)	47 (36-62)	35 (31-39)
	rapel dozdan 12 ay sonra	-	N=300
	% seropozitif (%95 GA)		%17 (13-22)
	hSBA GMT (%95 GA)		1,91 (1,7-2,15)
<b>NHBA</b>	rapel doz öncesi	N=69	N=100
	% seropozitif (%95 GA)	%25 (15-36)	%61 (51-71)
	hSBA GMT (%95 GA)	2,36 (1,75-3,18)	8,4 (6,4-11)
	rapel dozdan 1 ay sonra	N=67	N=100
	% seropozitif (%95 GA)	%76 (64-86)	%98 (93-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	12 (8,52-17)	42 (36-50)
	rapel dozdan 12 ay sonra	-	N=291
	% seropozitif (%95 GA)		%36 (31-42)
	hSBA GMT (%95 GA)		3,35 (2,88-3,9)

\* rapel doz öncesi zaman noktası, 2, 3 ve 4 aylıkken BEXSERO ile aşılama 8 ay sonra ve 2, 4 ve 6 aylıkken BEXSERO ile aşılama 6 ay sonra bakterisidal antikorun kalıcılığını temsil etmektedir.

\*\* % seropozitif = hSBA  $\geq$  1:5 değerine ulaşan katılımcıların yüzdesi

\*\*\* GMT = geometrik ortalama titre

Bebeklikte eksiksiz bir primer bağışıklama ve rapel planı uygulanmış 4 yaşındaki çocuklar üzerinde gerçekleştirilen ilave bir çalışmada, PorA P1.4 ve fHbp antijenlerine karşı antikor titrelerinde bir düşme gözlenmiştir (hSBA  $\geq$  1:5 değerine sahip gönüllerin oranı sırasıyla %9-10 ve %12-20'ye ulaşmıştır). Aynı çalışmada ilave bir doza verilen yanıt, immünolojik hafızaya işaret etmiştir; çünkü ilave aşılardan sonra katılımcıların %81-%95'i PorA P1.4 antijenine ve %97-100'ü fHbp antijenine karşı hSBA  $\geq$  1:5 değerine ulaşmıştır. Bu gözlemin klinik önemi ve koruyucu bağışıklığı daha uzun süre korumak için ilave rapele gerek olup olmadığı henüz belirlenmemiştir.

#### İki dozluk primer seri sonrası rapel doz

Aşılarmaya 2 ila 5 aylık yaş arasında başlayan bebeklerde iki primer doz (3 buçuk ve 5 aylık yaşta) veya üç primer doz (2 buçuk, 3 buçuk ve 5 aylık yaşta) BEXSERO sonrası bir rapel dozunun ardından immünojenite ilave bir faz 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Seropozitif katılımcıların yüzdeleri (yani, hSBA en az 1:4 olan) ikinci dozdan bir ay sonra %44 ile %100 ve üçüncü dozdan bir ay sonra %55 ile %100 arasında değişmiştir. Son dozdan 6 ay sonra uygulanan bir rapeli takiben birinci ayda seropozitif katılımcıların yüzdeleri iki dozluk program için %87 ile %100 ve üç dozluk program için %83 ile %100 arasında değişmiştir.

Antikor kalıcılığı 3 ila 4 yaşındaki çocuklarda yürütülen bir uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. Daha önce ya iki doz sonrası bir BEXSERO rapeli (%35 ile %91 arasında değişen) ya da üç doz sonrası bir rapel (%36 ile %84 arasında değişen) ile aşılandıktan sonra 2 ila 3. yılda benzer yüzdelerde katılımcılar seropozitif bulunmuştur. Aynı çalışmada rapelden 2 ila 3 yıl sonra uygulanan ilave bir doza yanıt, tüm BEXSERO antijenlerine karşı sırasıyla %81 ile %100 ve %70 ile %99 arasında değişen sağlam bir antikor yanıtı ile gösterildiği üzere immünolojik belleğe işaret etmiştir. Bu gözlemler bebeklikte hem iki dozluk hem de üç dozluk primer serilerin ardından BEXSERO rapeli ile yeterli bağışıklama ile tutarlıdır.

#### 6 ila 11 aylık bebeklerde ve 12 ila 23 aylık çocuklarda immünojenite

6 ay ila 23 aylık çocuklarda iki aylık aralıklarla uygulanan iki doz sonrası immünojenite, iki çalışmada belgelenmiş olup bu çalışmaların sonuçları Tablo 4'te özetlenmektedir. Bu aşı antijenlerinin her birine karşı serolojik yanıt oranları ve hSBA GMT'ler 6-8 aylık bebeklerde ve 13-15 aylık çocuklarda yüksek ve benzer olmuştur. 13 ve 15 aylıkken uygulanan iki dozdan sonraki antikor kalıcılığına dair veriler de Tablo 4'te özetlenmektedir.

**Tablo 4. 6 ve 8 aylık yaşta veya 13 ve 15 aylık yaşta uygulanan BEXSERO aşılama sonrasında serum bakterisidal antikor yanıtları ve 13 ve 15 aylık yaşta uygulanan iki dozdan bir yıl sonra bakterisidal antikorun kalıcılığı**

Antijen		Yaş aralığı	
		6 aylık ila 11 aylık	12 aylık ila 23 aylık
		Aşılama yaşı	
		6, 8 ay	13, 15 ay
<b>fHbp</b>	<u>ikinci dozdan 1 ay sonra</u> % seropozitif* (%95 GA) hSBA GMT** (%95 GA)	N=23 %100 (85-100) 250 (173-361)	N=163 %100 (98-100) 271 (237-310)
	<u>ikinci dozdan 12 ay sonra</u> % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	-	N=68 %74 (61-83) 14 (9,4-20)
<b>NadA</b>	<u>ikinci dozdan 1 ay sonra</u> % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	N=23 %100 (85-100) 534 (395-721)	N=164 %100 (98-100) 599 (520-690)
	<u>ikinci dozdan 12 ay sonra</u> % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	-	N=68 %97 (90-100) 70 (47-104)
<b>PorA P1.4</b>	<u>ikinci dozdan 1 ay sonra</u> % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	N=22 %95 (77-100) 27 (21-36)	N=164 %100 (98-100) 43 (38-49)
	<u>ikinci dozdan 12 ay sonra</u> % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	-	N=68 %18 (9-29) 1,65 (1,2-2,28)
<b>NHBA</b>	<u>ikinci dozdan 1 ay sonra</u> % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	-	N=46 %63 (48-77) 11 (7,07-16)
	<u>ikinci dozdan 12 ay sonra</u> % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	-	N=65 %38 (27-51) 3,7 (2,15-6,35)

\* % seropozitif = hSBA  $\geq$  1:4 (6 ila 11 ay yaş aralığında) ve hSBA  $\geq$  1:5 (12 ila 23 ay yaş aralığında) değerlerine ulaşan katılımcıların yüzdesi.

\*\* GMT = geometrik ortalama titre.

13 ay ila 15 ay yaş aralığında iki doz uygulamadan yaklaşık 1 yıl sonra rapel doz uygulamasını takiben, serolojik yanıt oranları %98 ila %100 arasında olmuştur.

#### 2 yaş ila 10 yaş arası çocuklarda immünojenite

2 ila 10 yaş arası çocuklarda bir veya iki ay arayla iki doz BEXSERO uygulamasından sonraki immünojenite, bir ilk faz 3 klinik çalışmada ve bunun uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. Sonuçları Tablo 5'te özetlenen ilk çalışmada, katılımcılar iki ay arayla iki doz BEXSERO almışlar. Çocuklarda iki doz programından sonra seroyanıt oranları ve hSBA GMT'leri aşı antijenlerinin her birine karşı yüksek olmuştur. (Tablo 5)

**Tablo 5. 2-10 yaş çocuklarda 0, 2-ay şeması takip edildiğinde ikinci doz BEXSERO uygulamasından 1 ay sonra serum bakterisidal antikor yanıtları**

Antikor		2 yaş ila 5 yaş aralığı	6 yaş ila 10 yaş aralığı
<b>fHbp</b>	% seropozitif* (%95 GA)	N=99 %100 (96-100)	N=287 %99 (96-100)
	hSBA GMT** (%95 GA)	140 (112-175)	112 (96-130)
<b>NadA</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=99 %99 (95-100)	N=291 %100 (98-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	584 (466-733)	457 (392-531)
<b>PorA P1.4</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=100 %98 (93-100)	N=289 %99 (98-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	42 (33-55)	40 (34-48)
<b>NHBA</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=95 %91 (83-96)	N=275 %95 (92-97)
	hSBA GMT (%95 GA)	23 (18-30)	35 (29-41)

\* % seropozitif = hSBA  $\geq$  1:4 değerine (referans suş fHbp, NadA, PorA P1.4 antikorlarına karşı) ve hSBA  $\geq$  1:5 değerine (referans suş NHBA antikoruna karşı) ulaşan katılımcıların yüzdesi

\*\* GMT = geometrik ortalama titre

Aşılanmamış çocuklarda bir ay arayla iki doz BEXSERO'nun uygulandığı uzatma çalışmasında, ikinci dozdan 1 ay sonra seropozitif olan katılımcıların yüzdesi yüksek olmuştur. İlk dozdan sonra erken immün yanıt da ayrıca araştırılmıştır. Seropozitif (yani, hSBA en az 1:4 olan) katılımcıların yüzdesi suşlar arasında değişmek üzere birinci dozdan 1 ay sonra %46 ila %95 ve ikinci dozdan 1 ay sonra %69 ila %100 arasında olmuştur (Tablo 6).

**Tablo 6. 0, 1 aylık bir programın ardından 2-10 yaş arası çocuklara verilen ikinci BEXSERO dozunu izleyen 1. ayda serum bakterisidal antikor yanıtları**

<b>Antijen</b>		<b>35 ila 47 aylık</b>	<b>4 ila 7 yaş</b>	<b>8 ila 10 yaş</b>
<b>fHbp</b>	% seropozitif* (%95 GA)	N=98 %100 (96,3-100)	N=54 %98 (90,1-99,95)	N=34 %100 (89,7-100)
	hSBA GMT** (%95 GA)	107 (84-135)	76,62 (54-108)	52,32 (34-81)
<b>NadA</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=98 %100 (96,3-100)	N=54 %100 (93,4-100)	N=34 %100 (89,7-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	631 (503-792)	370,41 (264-519)	350,49 (228-540)
<b>PorA P1.4</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=98 %100 (96,3-100)	N=54 %100 (93,4-100)	N=33 %100 (89,4-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	34 (27-42)	30,99 (28-49)	30,75 (20-47)
<b>NHBA</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=91 %75 (64,5-83,3)	N=52 %69 (54,9-81,3)	N=34 %76 (58,8-89,3)
	hSBA GMT (%95 GA)	12 (7,57-18)	9,33 (5,71-15)	12,35 (6,61-23)

\* seropozitif = hSBA  $\geq$  1:4 (fHbp, NadA, PorA P1.4 antijenleri için referans suşlarına karşı) ve hSBA  $\geq$  1:5 (NHBA antijeni için referans suşuna karşı) değerleri elde edilen katılımcıların yüzdesi.

\*\* GMT = geometrik ortalama titre.

Aynı uzatma çalışmasında ayrıca 2-5 veya 6-10 yaşlarında iki doz primer seriyi alan çocuklarda antikor kalıcılığı ve bir rapel doza verilen yanıt da değerlendirilmiştir. 24-36 ay sonra, seropozitif katılımcıların (yani, hSBA en az 1:4 olan) yüzdesi, suşlar arasında, 4-7 yaş arasındaki çocuklarda %21 ila %74 ve 8-12 yaş arası çocuklarda %47 ila %86 arasında değişerek azalmıştır. Seropozitif katılımcıların yüzdeleri, suşlar arasında, 4-7 yaş arasındaki çocuklarda %93 ila %100 arasında ve 8-12 yaş arası çocuklarda %96 ila %100 arasında değiştiğinden, primer serilerden 24-36 ay sonra verilen rapel doza verilen yanıt, immünolojik hafızanın göstergesidir.

#### Adölesan (11 yaştan itibaren) ve erişkinlerde immünojenite

Adölesanlara, dozlar arasında bir, iki veya altı aylık aralıklarla iki BEXSERO dozu uygulanmıştır; bu veriler Tablo 7 ve Tablo 8'de özetlenmektedir. İlk doz ile aşılardan bir ay sonra gibi erken bir dönemde,  $\geq$ 1:4 hSBA elde etmiş katılımcıların yüzdeleri %90 ile %97 arasında değişmiştir (Tablo 8).

Erişkin çalışmalarında da veriler, dozlar arasında bir ay veya iki aylık aralıkların bırakıldığı iki BEXSERO dozundan sonra elde edilmiştir (bkz. Tablo 9).

Bir ya da iki ay aralıkla uygulanan iki dozun aşılama programı gerek erişkinlerde ve adölesanlarda benzer immün yanıtlar göstermiştir. Altı aylık aralıkla iki BEXSERO dozu uygulanan adölesanlar için de benzer yanıtlar gözlenmiştir.



**Tablo 7. İki dozluk farklı programlara göre uygulanan iki BEXSERO dozundan bir ay sonra adölesanlarda ve erişkinlerde serum bakterisidal antikor yanıtları ve ikinci dozdan 18 ila 23 ay sonra bakterisidal antikor kalıcılığı**

Antijen		Adölesanlar		
		0, 1 ay	0, 2 ay	0, 6 ay
<b>fHbp</b>	ikinci dozdan 1 ay sonra	N=638	N=319	N=86
	% seropozitif* (%95 GA)	% 100 (99-100)	% 100 (99-100)	% 100 (99-100)
	hSBA GMT** (%95 GA)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	ikinci dozdan 18-23 ay sonra	N=102	N=106	N=49
	% seropozitif (%95 GA)	% 82 (74-89)	% 81 (72-88)	% 84 (70-93)
	hSBA GMT (%95 GA)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)
<b>NadA</b>	ikinci dozdan 1 ay sonra	N=639	N=320	N=86
	% seropozitif (%95 GA)	% 100 (99-100)	% 99 (98-100)	% 99 (94-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	ikinci dozdan 18-23 ay sonra	N=102	N=106	N=49
	% seropozitif (%95 GA)	% 93 (86-97)	% 95 (89-98)	% 94 (83-99)
	hSBA GMT (%95 GA)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
<b>PorA P1.4</b>	ikinci dozdan 1 ay sonra	N=639	N=319	N=86
	% seropozitif (%95 GA)	% 100 (99-100)	% 100 (99-100)	% 100 (96-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	ikinci dozdan 18-23 ay sonra	N=102	N=106	N=49
	% seropozitif (%95 GA)	% 75 (65-83)	% 75 (66-83)	% 86 (73-94)
	hSBA GMT (%95 GA)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
<b>NHBA</b>	ikinci dozdan 1 ay sonra	N=46	N=46	-
	% seropozitif (%95 GA)	% 100 (92-100)	% 100 (92-100)	-
	hSBA GMT (%95 GA)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

\* % seropozitif = hSBA  $\geq$  1:4 değerine ulaşan katılımcıların yüzdesi

\*\* GMT = geometrik ortalama titre

Adölesan çalışmasında iki BEXSERO dozundan sonraki bakterisidal yanıtlar  $<1:4$  ya da  $\geq 1:4$  başlangıç hSBA şeklinde gruplandırılmıştır. Serolojik yanıt oranları ve başlangıç ile ikinci BEXSERO dozu arasında hSBA titresinde en az 4 katlık artışın olduğu katılımcıların yüzdesi Tablo 8’de özetlenmektedir. BEXSERO ile aşılama sonrasında katılımcıların yüksek bir yüzdesi seropozitif olmuş ve aşılama öncesi durum fark etmeksizin hSBA titrelerinde 4 katlık artışlar elde etmiştir.

**Tablo 8. İki dozluk farklı programlara göre uygulanan iki BEXSERO dozundan bir ay sonra serolojik yanıtı ve bakterisidal titrelerde en az 4 katlık artışı olan adölesanların yüzdesi – aşılama öncesi titreye göre gruplandırılmıştır**

Antijen			0, 1 ay	0, 2 ay	0, 6 ay
<b>fHbp</b>	ikinci dozdan sonra % seropozitif* (%95 GA)	aşılama öncesinde titre $<1:4$	N=369 %100 (98-100)	N=179 %100 (98-100)	N=55 %100 (94-100)
		aşılama öncesinde titre $\geq 1:4$	N=269 %100 (99-100)	N=140 %100 (97-100)	N=31 %100 (89-100)
	ikinci dozdan sonra 4 kat artış yüzdesi (%95 GA)	aşılama öncesinde titre $<1:4$	N=369 %100 (98-100)	N=179 %100 (98-100)	N=55 %100 (94-100)
		aşılama öncesinde titre $\geq 1:4$	N=268 90% (86-93)	N=140 %86 (80-92)	N=31 %90 (74-98)
<b>NadA</b>	ikinci dozdan sonra % seropozitif (%95 GA)	aşılama öncesinde titre $<1:4$	N=427 %100 (99-100)	N=211 %99 (97-100)	N=64 %98 (92-100)
		aşılama öncesinde titre $\geq 1:4$	N=212 %100 (98-100)	N=109 %100 (97-100)	N=22 %100 (85-100)
	ikinci dozdan sonra 4 kat artış yüzdesi (%95 GA)	aşılama öncesinde titre $<1:4$	N=426 %99 (98-100)	N=211 %99 (97-100)	N=64 %98 (92-100)
		aşılama öncesinde titre $\geq 1:4$	N=212 %96 (93-98)	N=109 %95 (90-98)	N=22 %95 (77-100)
<b>PorA P1.4</b>	ikinci dozdan sonra % seropozitif (%95 GA)	aşılama öncesinde titre $<1:4$	N=427 %100 (98-100)	N=208 %100 (98-100)	N=64 %100 (94-100)
		aşılama öncesinde titre $\geq 1:4$	N=212 %100 (98-100)	N=111 %100 (97-100)	N=22 %100 (85-100)
	ikinci dozdan sonra 4 kat artış yüzdesi (%95 GA)	aşılama öncesinde titre $<1:4$	N=426 %99 (98-100)	N=208 %100 (98-100)	N=64 %100 (94-100)
		aşılama öncesinde titre $\geq 1:4$	N=211 %81 (75-86)	N=111 %77 (68-84)	N=22 %82 (60-95)

<b>NHBA</b>	ikinci dozdan sonra % seropozitif (%95 GA)	aşılama öncesinde titre <1:4	N=2 %100 (16-100)	N=9 %100 (66-100)	-
		aşılama öncesinde titre ≥1:4	N=44 %100 (92-100)	N=37 %100 (91-100)	-
	ikinci dozdan sonra 4 kat artış yüzdesi (%95 GA)	aşılama öncesinde titre <1:4	N=2 %100 (16-100)	N=9 %89 (52-100)	-
		aşılama öncesinde titre ≥1:4	N=44 %30 (17-45)	N=37 %19 (8-35)	-

\* % seropozitif = hSBA ≥ 1:4 değerine ulaşan katılımcıların yüzdesi

Adölesanlarda çalışma için antikor kalıcılığı verileri faz 3 uzatma çalışmasından elde edilmiştir. İki doz primer seriden yaklaşık 7,5 yıl sonra, hSBA ≥ 1:4 olan katılımcıların yüzdesi, suşlar arasında %29 ila %84 arasında olacak şekilde azalmıştır. Primer seriden 7,5 yıl sonra rapel doz uygulamasına verilen cevap immünolojik hafızaya işaret etmektedir, zira hSBA ≥ 1:4 olan katılımcıların yüzdesi suşlar arasında %93 ila %100 arasında olmuştur.

Aynı çalışmada ayrıca, adölesanlarda yürütülen ilave bir faz 3 başlangıç çalışmasıyla antikor kalıcılığı verileri değerlendirilmiştir. Genellikle, iki doz primer seriden yaklaşık 4 yıl sonra, hSBA ≥ 1:5 olan katılımcıların yüzdesi suşlar arasında %68 ila %100'den, ikinci doz sonrası suşlar arasında %9 ila %84 olacak şekilde azalmıştır. Primer seriden 4 yıl sonra rapel doz uygulamasına verilen cevap immünolojik hafızaya işaret etmektedir, zira hSBA ≥ 1:5 olan katılımcıların yüzdesi suşlar arasında %92 ila %100 arasında olmuştur.

**Tablo 9. Farklı iki dozluk şemalara göre uygulanmış iki BEXSERO dozundan sonra yetişkinlerde serum bakterisidal antikor yanıtları**

Antijen		0, 1 ay	0, 2 ay
<b>fHbp</b>	2. dozdan 1 ay sonra	N=28	N=46
	%seropozitif* (%95 GA)	%100 (88-100)	%100 (92-100)
	hSBA GMT** (%95 GA)	100 (75-133)	93 (71-121)
<b>NadA</b>	2. dozdan 1 ay sonra	N=28	N=46
	%seropozitif (%95 GA)	%100 (88-100)	%100 (92-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	566 (338-948)	144 (108-193)
<b>PorA P1.4</b>	2. dozdan 1 ay sonra	N=28	N=46
	%seropozitif (%95 GA)	%96 (82-100)	%91 (79-98)
	hSBA GMT (%95 GA)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* %seropozitif = hSBA ≥ 1:4'e ulaşmış katılımcıların yüzdesi.

\*\* GMT = geometrik ortalama titre.

NHBA antijenine serum bakterisidal aktivitesi değerlendirilmemiştir.

## Özel popülasyonlarda immünojenite

*Kompleman eksiklikleri, aspleni ya da splenik disfonksiyonu olan çocuklar ve adölesanlar*

Bir faz 3 klinik çalışmada, kompleman eksiklikleri (40), aspleni ya da splenik disfonksiyonu (107) olan 2 ila 17 yaşları arasındaki çocuklar ve ergenler ile yaşa göre eşleştirilmiş sağlıklı katılımcılar (85) iki ay arayla iki doz BEXSERO almıştır. 2 dozluk şemayı şemayı takiben 1. ayda, kompleman eksiklikleri ve aspleni ya da splenik disfonksiyonu olan kişilerde hSBA  $\geq$  1:5 değerine ulaşan katılımcıların yüzdeleri, fHbp antijeni için sırasıyla %87 ve %97, NadA antijeni için %95 ve %100, PorA P1.4 antijeni için %68 ve %86 ve NHBA antijeni için %73 ve %94 olmuştur; bu değerler immün yetmezliği olan bu katılımcılarda bir immün yanıtı işaret etmektedir. hSBA  $\geq$  1,5 olan sağlıklı katılımcıların yüzdeleri, fHbp antijeni için %98, NadA antijeni için %99, PorA P1.4 antijeni için %83 ve NHBA antijeni için %99 olmuştur.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Genel özellikler:

Emilim:

Geçerli değildir.

Dağılım:

Geçerli değildir.

Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

Eliminasyon:

Geçerli değildir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Geçerli değildir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Klinik dışı veriler, tekrarlı doz toksisitesi ve üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum klorür

Histidin

Sükroz

Enjeksiyonluk su

Alüminyum hidroksit

### **6.2. Geçimsizlikleri**

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

48 ay.

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

2°C - 8°C arası sıcaklıklarda buzdolabında saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır.

Işıktan korunmalıdır.

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

Piston tıpa (Tip I bromobütıl kauçuk) ve koruyucu uç kapaklı (Tip II kauçuk), iğneli veya iğnesiz kullanıma hazır dolu enjektör (Tip I cam) içinde 0,5 mL süspansiyon.

Ambalaj büyüklükleri:

- Kutu içerisinde 1 adet kullanıma hazır enjektör (iğnesiz olarak)
- Kutu içerisinde 1 adet kullanıma hazır enjektör ve 2 adet iğne
- Kutu içerisinde 10 adet kullanıma hazır enjektör (iğnesiz olarak)

Tüm ambalaj formları pazarda bulunmuyor olabilir.

### **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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma yönelik talimatlar

Süspansiyon saklandığında, ince, soluk beyaz bir tortu oluşabilir.

Kullanılmadan önce enjektör, homojen bir süspansiyon oluşacak şekilde iyice çalkalanmalıdır.

Aşı uygulanmadan önce partikül madde ve renk bozukluğu açısından gözle incelenmelidir.

Yabancı partikül madde ve/veya fiziksel özelliklerinde değişiklik gözleniyorsa aşı uygulanmamalıdır. Eğer kutuda farklı boyda iki iğne verilmişse, intramüsküler uygulama için uygun iğne seçilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.

1.Levent / İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/470

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

İlk ruhsat tarihi: 06.09.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**