

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	16.7 ila 33.3 mikrogram

Her bir çözelti flakonu şunları içerir:

Meningokok grup C oligosakkarit ile	5 mikrogram
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge	7.1 ila 12.5 mikrogram

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

Meningokok grup Y oligosakkarit	5 mikrogram
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM197 proteinine konjuge	5.6 ila 10 mikrogram

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 adolesanlar (11 yaşından itibaren) 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:

Erişkinlerde:

MENVEO 0.5 mL'lik tek doz enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Uygulama şekli:

MENVEO tercihen deltoid kastan intramüsküler 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 etkinliği incelenmemiştir. Bu gibi hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

MENVEO 11 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

MENVEO 11 yaş ve üzeri çocuk ve adolesanlarda 0.5 mL'lik tek doz enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

MENVEO'nun kullanımı ile ilgili 55-65 yaşındaki bireylerle ilgili sınırlı veri bulunmakta olup, 65 yaş üzerindeki bireylerle güvenliliği ve uygunluğu ile ilgili veri mevcut değildir.

Menveo pekiştirme doz zamanı ve ihtiyacı henüz tanımlanmamıştır.

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

Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu gibi 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).

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 meningokokkal A, C, W135 ve Y konjugat aşılar a karşı bir immün yanıt oluşturamayabilir.

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

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

MENVEO sodyum (sodyum klorür, sodyum hidrojen fosfat monohidrat ve disodyum fosfat dihidrat halinde) ve potasyum (potasyum dihidrojen fosfat halinde) içermektedir. İçerdiği sodyum ve potasyuma bağlı herhangi bir etki beklenmez.

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

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 aşıların eşzamanlı uygulanmasını desteklemektedir.

İki çalışmada da artmış bir reaktogenisite oranı veya aşıların güvenilirlik 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 % 94.5- % 100'ü her bir aşı antijenine karşı tespit edilebilir antikora sahip bulunmuştur.

MENVEO yukarıda listeli olanlar dışındaki aşıların eşzamanlı olarak uygulanması konusunda

çalışılmamıştır. MENVEO mutlaka gerekli olmadığı sürece özellikle canlı aşılardan olmak üzere, diğer aşılardan aynı zamanda uygulanmamalıdır.

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

Aşımı kullanan kişi immünoşpresan tedavi görüyorsa immünoşlojik 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. 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 insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. MENVEO emziren anneye uygulanacağı zaman dikkatli olunmalıdır. Emzirmeyi sürdürmek/durdurmak veya MENVEO ile aşılamaı sona erdirmek konusundaki bir karar emzirmenin bebeğe faydası ile MENVEO'nun anneye faydası dikkate alınarak verilmelidir.

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:

Herhangi bir bölgesel, sistemik reaksiyonun veya diğer tür reaksiyonların insidansı ve şiddeti tüm çalışmalardaki MENVEO gruplarında, adolesan ve erişkin yaş grupları içinde genellikle benzer bulunmuş olup, iki meningokokkal karşılaştırma aşısına (meningokokkal aşımına konjuge kuadrivalan difteri toksoidi veya kuadrivalan meningokokkal polisakkarit aşımına) kıyasla da önemli ölçüde farklı

bulunmamıştır. Ayrıca 11 ila 18 (adolesan) yaş grubunda tek başına verildiğinde MENVEO'nun reaksitojenisitesi, 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 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 kullanan 55-65 yaşındaki gönüllüler (N=216) arasında reaksitojenisite 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 aşılara benzer bir profille güvenli ve tolere edilebilir olduğu bulunmuştur. Adolesan yaş grubunda aşının güvenlilik ve tolere edilebilirliği Tdap'a kıyasla lehte olup, diğer aşılardan eşzamanlı veya ardışık kullanılmaları 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.

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). Bilinmeyen (mevcut verilerden tahmin edilemeyen)

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 bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:

Enjeksiyon bölgesi ağrı, enjeksiyon bölgesi eritemi (≤ 50 mm), enjeksiyon bölgesi endürasyonu (≤ 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 serogruba özgü antikapsüler antikorların 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 adolesanlar (11-18 yaş) ve erişkinleri (19-55 yaş) kaydeden randomize, çok merkezli, aktif kontrollü, klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Temel çalışmada (V59P13), katılımcılara ya bir doz MENVEO (N=2649) veya karşılaştırma ajanı olarak meningokokkal aşya konjge, kuadriyalan difteri toksoidi (ACWY-D) (N=875) verilmiştir. Serumlar hem aşılamadan önce hem de aşılama sonrası 28. günde 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 kuadriyalan, ACWY-Difteri toksoid protein konjugat aş (ACWY-D) ile karşılaştırılmıştır. Bir ay sonraki MENVEO veya ACWY-D immünojenisite bulguları aşağıdaki Tablo 1'de özetlenmektedir. Karşılaştırma analizinde, MENVEO yanıtları dört serogrubun tümü için, aşılamadan bir ay sonra $\geq 1:8$ oranında bir hSBA titresi elde edilen gönüllülerin oranı açısından ACWY'den aşağı bulunmazken, $\geq 1:8$ oranı için sero grup A, W ve Y için ACWY-D'den istatistiksel olarak üstün bulunmuştur. Aşılamadan bir ay sonraki hSBA GMT'ler dört serogrubun tümü açısından MENVEO için ACWY-D'den anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Başlangıçta seronegatif olan (hSBA $<1:8$) 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: sero grup A % 66'ya (230/347) karşı % 75 (780/1039); sero grup C % 79'a (260/331) karşı % 79 (771/977); sero grup W-135 % 83'e karşı (150/180) % 94 (570/609); sero grup Y % 54'e karşı (95/716) % 81 (510/630).

Tablo 1. 11-18 yaşındaki gönüllüler arasında aşılamadan 28 gün sonra MENVEO veya difteri toksoid proteini konjugat kuadrivalan meningokokkal aşığı (ACWY-D) takiben serum bakteri öldürücü antikor yanıtlarının† karşılaştırılması

Serogrup	Sonlanım noktası	N	MENVEO		ACWY-D		MENVEO ve ACWY-D'nin karşılaştırılması	
			% veya GMT (% 95 GA)	N	% veya GMT (% 95 GA)	N	MENVEO / ACWY-D (% 95 GA)	MENVEO eksi ACWY-D (% 95 GA)
A	GMT	1075	29 (24, 35)	359	18 (14, 23)	1.63 (1.31, 2.02)**	-	
	% \geq 1:8		75 (73, 78)		67 (62, 72)			-
C	GMT	1483	59 (48, 73)	501	47 (36, 61)	1.27 (1.01, 1.6)**	-	
	% \geq 1:8 (tamamı)		84 (82, 86)		84 (80, 87)			-
W-135	GMT	1024	87 (74, 102)	288	44 (35, 54)	2.00 (1.66, 2.42)**	-	
	% \geq 1:8 (tamamı)		96 (95, 97)		88 (84, 92)			-
Y	GMT	1036	51 (42, 61)	294	18 (14, 23)	2.82 (2.26, 3.52)**	-	
	% \geq 1:8 (tamamı)		88 (85, 90)		69 (63, 74)			-

‡ Seronegatif <1:4 oranında bir aşılama öncesi hSBA titresi olarak tanımlanmıştır. Seronegatif gönüllüler arasında seronegatif sonlanım noktası \geq 1:8 oranında bir aşılama sonrası titre olarak tanımlanmıştır.

* eşit etkinlik kriteri karşılanmıştır (aşı grubu farklılıkları için iki taraflı % 95 GA alt sınırı >% -10, aşı grubu oranları için >0.5)

** üstünlük kriteri karşılanmıştır (aşı grubu farklılıkları için iki taraflı % GA alt sınırı >% 0, aşı grubu oranları için >% 1.0).

Aşılama zamanında 11-19 yaş grubundaki gönüllüler arasında aşılama sonrası 21. ayda MENVEO ve ACWY-D için immün yanıtların kalıcılığı aşağıdaki Tablo 2'de gösterilmektedir. Serogrup A, C, W ve Y'ye karşı arka plan immün oranlarına ilişkin bir değerlendirme sağlamak üzere yaş açısından eşleştirilmiş, daha önce meningokokkal aşı kullanmamış kontrol gönüllüleri kaydedilmiştir. \geq 1:8 oranında titrelere sahip MENVEO gönüllülerinin oranı serogrup A, W ve Y için ACWY-D'den anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, GMT'ler de serogrup A ve Y için ACWY-

D'den anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 2. MENVEO veya ACWY-D ile aşılamaadan yaklaşık 21 ay sonra immün yanıtın kalıcılığı (aşılamaada 11-19 yaşında olan gönüllüler)

	Aşı grubu		P-değeri	Aşı grubu		P-değeri
	MENVEO	ACWY-D		MENVEO	ACWY-D	
Serogrup	GMT	GMT	ACWY-D'ye karşı MENVEO	% ≥ 1:8	% ≥ 1:8	ACWY-D'ye karşı MENVEO
A	N=275	N=188		N=275	N=188	
	5.29 (4.63-6.05)	3.59 (3.06-4.23)	<0.001	% 36 (30-42)	% 25 (19-32)	0.010
C	N=275	N=188		N=275	N=188	
	10 (9.02-12)	8.68 (7.31-10)	0.11	% 62 (56-68)	% 58 (51-65)	0.36
W-135	N=273	N=185		N=273	N=185	
	18 (15-20)	14 (12-17)	0.076	% 84 (79-88)	% 74 (67-80)	0.006
Y	N=275	N=188		N=275	N=188	
	12 (10-14)	7.94 (6.64-9.49)	<0.001	% 67 (61-72)	% 54 (47-62)	.0008

Eşit etkinlik çalışması V59P6'da, immünojenisite MENVEO veya kuadrivalan meningokokkal polisakkarit 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.

Aşılamaada 11-17 yaşında olan kullanıcılarla MENVEO için immün yanıtın birinci yıldaki kalıcılığı Tablo 3'te gösterilmektedir. Bu analiz sadece başlangıçta, aşılama sonrası birinci ayda ve on ikinci ayda veri sağlayan gönüllüleri içermiştir. ACWY-PS'ye kıyasla MENVEO ile aşılamaada daha yüksek bir gönüllü oranı aşılama sonrası birinci yılda serogrup C, W ve Y için $\geq 1:8$ oranında hSBA titrelerine ve serogrup A için benzer düzeylere sahip bulunmuştur. Benzer bulgular hSBA GMT'lere kıyasla da gözlenmiştir.

Tablo 3. MENVEO veya kuadriyalan polisakkarit meningokokkal aşı (ACWY-PS) kullanan ve başlangıçta, aşılamanın 1. ve 12. ayında değerlendirilen, $\geq 1:8$ oranında hSBA titreleri ve GMT'lere sahip 11-17 yaşındaki gönüllü oranlarının karşılaştırılması

Serogrup	Zaman noktası	MENVEO	ACWY-PS	MENVEO	ACWY-PS
A		N=140	N=149	N=140	N=149
	Başlangıç	% 1 (0, 5)	% 1 (0.017, 4)	2.08 (1.98, 2.18)	2.08 (1.98, 2.17)
	29. Gün	% 81 (74, 87)	% 41 (33, 49)	33 (25, 44)	7.31 (5.64, 9.47)
	360. Gün	% 29 (22, 38)	% 36 (29, 45)	4.24 (3.35, 5.38)	5.65 (4.54, 7.03)
C		N=140	N=147	N=140	N=147
	Başlangıç	% 18 (12, 25)	% 19 (13, 26)	3.26 (2.77, 3.83)	3.28 (2.82, 3.81)
	29. Gün	% 84 (77, 90)	% 61 (53, 69)	59 (39, 89)	28 (19, 41)
	360. Gün	% 77 (69, 84)	% 61 (53, 69)	28 (19, 41)	26 (18, 37)
W		N=138	N=141	N=138	N=141
	Başlangıç	% 13 (8, 20)	% 16 (11, 23)	2.86 (2.39, 3.42)	3.16 (2.67, 3.75)
	29. Gün	% 91 (84, 95)	% 84 (77, 89)	48 (37, 62)	28 (22, 36)
	360. Gün	% 93 (88, 97)	% 68 (60, 76)	40 (31, 52)	17 (13, 22)
Y		N=139	N=147	N=139	N=147
	Başlangıç	% 24 (17,32)	% 22 (15, 29)	3.66 (3.04, 4.41)	3.59 (3.02, 4.27)
	29. Gün	% 95 (90, 98)	% 82 (75, 88)	92 (68, 124)	35 (27, 47)
	360. Gün	% 82 (75, 88)	% 55 (47, 63)	30 (22, 41)	13 (9.49, 17)

MENVEO artı Tdap ve HPV'nin eşzamanlı uygulaması ve MENVEO'nun Tdap'tan önce ve sonra ardışık olarak uygulanmasının MENVEO antijenlerine karşı immün yanıtlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Serogrup A, C ve Y için bu aşılamanın eşzamanlı veya ardışık uygulanmasına

ilişkin tutarlı bir etki görülmemiştir. Serogrup W için GMT'ler MENVEO tek başına uygulandığında 159 iken (% 95 GA 140, 181), Tdap'tan bir ay sonra verildiğinde 104 (% 95 GA 91, 119) olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde, $\geq 1:8$ oranında hSBA titrelerine sahip gönüllülerin oranı MENVEO tek başına verildiğinde % 99 (% 95 GA 98-100) iken, Tdap'tan bir ay sonra verildiğinde % 95 (% 95 GA 93, 97) bulunmuştur. Seroproteksiyon oranı üzerindeki minimum etki düşünüldüğünde, bu bulguların klinik sonuçları şu anda bilinmemektedir.

Tablo 4 eşzamanlı ve Tdap'tan önce ve sonra yapılan ardışık uygulamanın Tdap antijenlerine immün yanıtlar üzerindeki etkisini özetlemektedir. Difteri ve tetanoza immün yanıtlar MENVEO'nun eşzamanlı veya ardışık uygulanmasından etkilenmemiştir. Boğmaca antijenleri için Tdap ve MENVEO'nun eşzamanlı uygulanması sadece boğmaca toksini (PT) antijeni açısından aşağı olmayan bir sonuç göstermiş, ancak filamentöz hemaglutinin (FHA) ve pertaktin için immün yanıt açısından eşit etkinlik kriterleri karşılanmamıştır. Bu üç çalışma grubunun her birinde bu antijenler için çok yüksek bulunan GMC'lerin ışığında bu bulgunun klinik ilgisi belirsizdir.

Tablo 4. MENVEO ve Tdap'ın eşzamanlı veya ardışık uygulanmasının Difteri, Tetanoz ve Boğmaca Antijenlerine karşı antikor yanıtları üzerindeki etkisi

		MENVEO+ Tdap + HPV (I) (% 95 GA)	MENVEO → Tdap → HPV(II) (% 95 GA)	Tdap → MENVEO → HPV a (III) (% 95 GA)	Aşı Grubu Farklılığı (I - III) (% 95 GA)	Aşı Grubu Oranı (I/III) (% 95 GA)
		N=492	N=458	N=487		
Difteri % ≥ 1.0 IU/mL		% 100 (99, 100)	% 100 (99, 100)	% 98 (96, 99)	% 2 (1, 4)**	NA
Tetanoz % ≥ 1.0 IU/mL		% 100 (99, 100)	% 100 (99, 100)	% 100 (99, 100)	% 0 (-1, 1)*	NA
Boğmaca antijeni						
PT	GMC	N=479 51 (47, 55)	N=451 79 (72, 87)	N=477 63 (58, 69)	NA	0.8 (0.72, 0.9)*
FHA	GMC	N=489 342 (310, 376)	N=457 1106 (989, 1238)	N=485 511 (464, 563)	NA	0.67 (0.58, 0.76)
PRN	GMC	N=492 819 (727, 923)	N=458 1563 (1390, 1758)	N=487 1197 (1061, 1350)	NA	0.68 (0.58, 0.81)

a Tek başına Tdap

* eşit etkinlik kriteri karşılanmıştır (D, T için: iki taraflı % 95 GA alt sınırı > % -10, PT, FHA, PRN için: iki taraflı % GA alt sınırı >0.67)

** üstünlük kriteri karşılanmıştır (D, T için: iki taraflı % 95 GA alt sınırı > % 0, PT, FHA, PRN için: iki taraflı % GA alt sınırı >1.0)

Erişkinlerde immünojenisite

Temel immünojenisite çalışması V59P13'te MENVEO'ya ve karşılaştırma ajanı konjugat aşısı ACWY-D'ye immün yanıtlar 19 ila 55 yaşındaki erişkinler arasında değerlendirilmiştir. Tablo 5'te gösterildiği üzere dört serogrubun tümü için MENVEO'dan sonraki hSBA GMT'ler ACWY-D sonrasındakilerden aşağı bulunmazken, serogrup C, W ve Y için anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur. Benzer şekilde dört serogrubun tümü için MENVEO'dan sonraki $\geq 1:8$ oranında hSBA titrelerine sahip gönüllü oranı ACWY-D'den aşağı bulunmazken, serogrup C ve Y için istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Başlangıçta seronegatif olan (hSBA $<1:8$) 19-55 yaşındaki gönüllü alt setinde ACWY-D'ye karşı MENVEO'nun bir dozundan sonra $\geq 1:8$ oranında bir titre elde eden gönüllülerin oranının şu şekilde olduğu saptanmıştır: serogrup A % 67'ye (191/283) karşı % 67 (582/875); serogrup C % 62'ye (133/214) karşı % 71 (425/596); serogrup W-135 % 71'e karşı (67/94) % 82 (131/160); serogrup Y % 52'ye karşı (95/716) % 66 (83/160).

Tablo 5. 19-55 yaşındaki gönüllülerin aşılanmasından 28 gün sonra MENVEO ve ACWY-D'ye karşı bakteri öldürücü antikor yanıtlarının† karşılaştırılması

Serogrup	Sonlanım noktası	N	MENVEO	N	ACWY-D	MENVEO ve ACWY-D'nin karşılaştırılması	
			% veya GMT (% 95 GA)		% veya GMT (% 95 GA)	MENVEO / ACWY-D (% 95 GA)	MENVEO eksi ACWY-D (% 95 GA)
A	GMT	963	31 (27, 36)	321	30 (24, 37)	1.06 (0.82, 1.37)*	-
	% $\geq 1:8$		69 (66, 72)		71 (65, 76)	-	%-2 (-7, 4)*
C	GMT	961	52 (44, 60)	318	32 (25, 40)	1.63 (1.24, 2.13)**	-
	% $\geq 1:8$		80 (77, 83)		72 (67, 77)	-	% 8 (3, 14)**
W-135	GMT	484	111 (93, 132)	292	69 (55, 85)	1.61 (1.24, 2.1)**	-
	% $\geq 1:8$		94 (91, 96)		90 (86, 93)	-	% 4 (0, 9)*
Y	GMT	503	44 (37, 52)	306	21 (17, 26)	2.10 (1.60, 2.75)**	-
	% $\geq 1:8$		79 (76, 83)		70 (65, 75)	-	% 9 (3, 15)**

† Ekzojen insan kompleman kaynağı (hSBA) ile Serum Bakteri Öldürücü Etkinlik Tayini.

‡ Seronegatif <1:4 oranında bir aşılama öncesi hSBA titresi olarak tanımlanmıştır. Seronegatif gönüllüler arasında serolojik yanıt sonlanım noktası $\geq 1:8$ oranında bir aşılama sonrası titre olarak tanımlanmıştır.

* eşit etkinlik kriteri karşılanmıştır (aşı grubu farklılıkları için iki taraflı % 95 GA alt sınırı $> \% -10$, aşı grubu oranları için >0.5)

** üstünlük kriteri karşılanmıştır (aşı grubu farklılıkları için iki taraflı % GA alt sınırı $>\% 0$, aşı grubu oranları için $>\% 1.0$).

MENVEO'nun tekli bir dozundan sonra bir serolojik yanıtı sahip erişkinlerin yüzdesi farklı yaş sınıfları arasında değerlendirilmiş olup, Tablo 6'da gösterilmektedir. Serogrup A ve Y için 19-34 yaşındaki gönüllülerde, 35-55 yaşındaki MENVEO kullanıcılarına kıyasla daha genç MENVEO kullanıcılarında (19-34 yaş) daha yüksek serolojik yanıt oranlarına doğru bir eğilim söz konusudur. Serogrup C veya W için serolojik yanıt oranları üzerinde yaşın bir etkisi olmadığı görülmektedir.

Tablo 6. Yaş grubuna göre, yetişkin gönüllüler arasında MENVEO veya ACWY-D'nin tekli bir dozuna karşı serolojik yanıt verenlerin yüzdeleri

Serogrup	Yaş (yıl)	MENVEO		ACWY-D	
		N	% (% 95 GA)	N	% (% 95 GA)
A	19-34	290	% 72 (66, 77)	98	% 77 (67, 85)
	35-55	673	% 65 (61, 68)	223	% 64 (57, 70)
C	19-34	290	% 67 (62, 73)	96	% 56 (46, 66)
	35-55	671	% 68 (64, 71)	222	% 59 (53, 66)
W	19-34	136	% 49 (41, 58)	90	% 38 (28, 49)
	35-55	348	% 51 (45, 56)	202	% 42 (35, 49)
Y	19-34	141	% 70 (62, 78)	93	% 32 (23, 43)
	35-55	362	% 50 (45, 56)	213	% 43 (36, 50)

Yaşlı erişkinlerde immünojenisite

Çalışma V59P17'de, 55-65 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. Benzer şekilde, GMT'ler dört serogrubun tümü için ACWY-PS'den aşağı değilken, serogrup A, C ve Y için istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (bkz. Tablo 7).

Tablo 7: 56-65 yaşındaki erişkinlerde başlangıçta ve aşılamadan bir ay sonra MENVEO ve ACWY-PS'nin immünojenisitesi.

		≥ 1:8 oranında hSBA Titrelerine Sahip Gönüllü Yüzdesi			hSBA GMT'ler		
		MENVEO	ACWY-PS	MENVEO / ACWY-PS (% 95 GA)	MENVEO	ACWY-PS	Aşı Grubu Farklılığı (MENVEO – ACWY-PS)
A	1. gün	% 11 (5, 20) N=83	% 7 (2, 20) N=41	% 4 (-10, 14)	2.71 (2.29,3.22)N=83	2.36 (1.85,3.01) N=41	1.15 (0.86,1.55)
	29. Gün	% 87 (78, 93) N=83	% 63 (47, 78) N=41	% 23 (8, 40)	111 (70,175) N=83	21 (11,39) N=41	5.4 (2.47, 12)
C	1. Gün	% 21 (13, 32) N=84	% 17 (7, 32) N=41	% 4 (-12, 18)	3.79 (3.03,4.73)N=84	3.56 (2.59,4.89) N=41	1.06 (0.72, 1.56)
	29. Gün	% 90 (82, 96) N=84	% 83 (68, 93) N=41	% 8 (-4, 23)	196 (125,306) N=84	86 (45,163) N=41	2.27 (1.05, 4.95)
W	1. Gün	% 67 (56, 77) N=82	% 67 (50, 81) N=39	% 0 (-17, 19)	17 (12,25) N=82	16 (9.55,28) N=39	1.04 (0.55, 1.99)
	29. Gün	% 94 (86, 98) N=82	% 95 (83, 99) N=39	% -1 (-9, 11)	164 (112,240) N=82	132 (76,229) N=39	1.24 (0.64, 2.42)
Y	1. Gün	% 20 (12, 30) N=84	% 27 (14, 43) N=41	% -7 (-24, 8)	3.9 (2.99,5.08)N=84	4.2 (2.87,6.14) N=41	0.93 (0.59, 1.47)
	29. Gün	% 88 (79, 94) N=84	% 68 (52, 82) N=41	% 20 (5, 36)	121 (76,193) N=84	28 (15,55) N=41	4.25 (1.89, 9.56)

5.2. Farmakokinetik özellikler

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, aşıli 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; halobütıl 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 Flakonx1 Flakon 5 Flakonx5 Flakon içeren ambalajlarda.

5 Flakonx5 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 Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

MENVEO, MenA liyofilize konjugat bileşeninin (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 çözümlene 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 çözeltilidir. Yabancı bir partikülün görülmesi ve/veya fiziksel özellikte bir değişikliğin gözlenmesi durumunda aşı atılmalıdır.

Enjeksiyondan önce iğne uygulama için uygun(25G,1) 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