

## 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 İçeren 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 <i>Neisseria meningitidis</i> grup B NHBA füzyon proteini <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grup B NadA proteini <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
Rekombinant <i>Neisseria meningitidis</i> grup B fHbp füzyon proteini <sup>1, 2, 3</sup>	50 mikrogram
PorA P1.4 içeren toplam protein miktarı olarak ölçülen <i>Neisseria meningitidis</i> 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

### 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 invazif meningokok hastalığına karşı aktif bağışıklanması için endikedir. İnvazif 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**

Yaş grubu	Primer Bağışıklama	Primer Dozlar Arasındaki Süre	Rapel
<b>Bebekler, 2 aylık ila 5 aylık</b>	Her biri 0.5 ml'lik üç doz; ilk doz 2 aylıkken verilir <sup>a</sup>	En az 1 ay	12 ay ile 23 ay arasında bir doz <sup>b,c</sup>
<b>Aşılanmamış bebekler, 6 aylık ila 11 aylık</b>	Her biri 0.5 ml'lik iki doz	En az 2 ay	Primer seri ile rapel doz arasında 2 aylık süre bırakılarak yaşamın 2. yılında bir doz <sup>c</sup>
<b>Aşılanmamış Çocuklar, 12 ay ila 23 ay</b>	Her biri 0.5 ml'lik iki doz	En az 2 ay	Primer seri ile rapel doz arasında 12-23 aylık süre bırakılarak bir doz <sup>c</sup>
<b>Çocuklar, 2 ila 10 yaş</b>	Her biri 0.5 ml'lik iki doz	En az 2 ay	Gereklik belirlenmemiştir <sup>d</sup>
<b>Adölesanlar (11 yaştan itibaren) ve erişkinler*</b>	Her biri 0.5 ml'lik iki doz	En az 1 ay	Gereklik belirlenmemiştir <sup>d</sup>

<sup>a</sup> İlk doz hasta iki 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.

<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.

**Geriatrik 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 aşılarda gibi, BEXSERO uygulaması da akut şiddetli ateşli hastalık geçiren kişilerde ertelenmelidir. Bununla birlikte, soğuk algınlığı gibi minör enfeksiyon varlığında aşılamaya ertelenmemelidir.

İntravasküler yolla enjekte edilmemelidir.

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

Aşılamaya 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 ve kanama bozuklukları olan kişilere intramüsküler uygulama kontrendike olduğundan uygulanmamalıdır. Bu kişilere ancak potansiyel yararın risklerden fazla olması durumunda uygulanabilir.

Tüm aşılarda olduğu gibi, BEXSERO ile aşılamaya 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. Aşılamaya zamanında ve aşılamadan kısa bir süresonra profilaktik antipiretik uygulaması, aşılamaya 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 aşılamaya sonrasında antikör yanıtı azalabilir. Kompleman eksikliği, spleni veya splenik fonksiyon bozukluğu görülen kişilerdeki immünojenisite verileri Bölüm 5.1'de gösterilmiştir.

BEXSERO'nun 50 yaş ve üzeri 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 alıkonmamalı ve ertelenmemelidir.

Enjektörün uç kapağı doğal kauçuk lateks içerebilir. Latekse bağlı alerjik reaksiyon gelişme riski çok düşük olmakla birlikte, latekse karşı hipersensitivite öyküsü bilinmeyen kişilerde risk yararı oranı göz önünde bulundurulmalıdır.

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, 0.5ml'lik dozda 1mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

##### **Diğer aşılarla kullanım**

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

Klinik çalışmalar, rutin aşıların tek başına uygulandığı gruptaki antikor cevabıyla karşılaştırıldığında BEXSERO ile eşzamanlı uygulanan rutin aşıların immün yanıtlarının BEXSERO uygulanmasından etkilenmediğini göstermiştir. Çalışmalar arasında inaktif çocuk felci virüsü tip 2 ve pnömokok konjüge 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 aşıların eş zamanlı uygulanması sonrasında daha sık ortaya çıkan ateş, enjeksiyon yerinde hassasiyet, yeme alışkanlıklarında değişiklik ve iritasyon nedeniyle mümkün olduğu durumlarda aşılamların farklı zamanlarda yapılması düşünülebilir. Profilaktik parasetamol kullanımı, BEXSERO ya da rutin aşılarla immünojenisiteyi etkilemeksizin ateş insidansını ve şiddetini azaltır. Parasetamol dışında diğer antipiretiklerin immün yanıt üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

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

Başka aşılarla 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 yetersiz klinik veri mevcuttur.

Gebe kadınlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Buna rağmen, meningokok enfeksiyona 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 antikorlar 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 değinilen etkilerden bazıları, araç ve makine kullanma becerisini geçici olarak etkileyebilir.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### Klinik çalışmalardan bildirilen advers reaksiyonlar

BEXSERO'nun güvenliliği, en az bir BEXSERO dozu almış olan 8.776 olguyu (2 aylık veya üzeri) kapsayan, 10'u randomize kontrollü klinik çalışma olan, toplam 14 çalışmada değerlendirilmiştir. BEXSERO alan olgulardan 5.849'u bebek ve çocuk (2 yaş altı), 250'si çocuk (2 ila 10 yaş) ve 2.677'si adölesan ve erişkin yaş gruplarında olmuştur. BEXSERO'nun primer bebek dozlarını alan olgulardan 3.285'i, iki yaşında rapel dozu almıştır. BEXSERO uygulanan ilave 207 çocuğa ait veriler de ayrı çalışmalar ile değerlendirilmiştir.

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 aşılamanın bebeklerle gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, BEXSERO rutin aşılama (aşağıdaki antijenleri içeren: pnömokok 7-valan konjuge, difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, hepatit B, inaktif çocuk felci aşısı poliomiyelit ve *Haemophilus influenzae* tip b) ile bir arada uygulandığında ateş ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), gönüllülerin %69 ila %79'u tarafından bildirilirken aynı oran tek başına rutin aşılama alan olgularda %44 ila %59 olmuştur. BEXSERO ve rutin aşılama ile aşılamanın bebeklerde ayrıca daha yüksek oranlarda antipiretik kullanımı da bildirilmiştir. BEXSERO tek başına uygulandığında ateş sıklığı, klinik çalışmalar sırasında uygulanan rutin bebek aşılama ile ilişkilendirilen ile benzer olmuştur. Ateş ortaya çıktığında bunu genellikle öngörülebilir bir seyir takip etmiş, olayların büyük kısmı aşılama sonrası 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 gönüllü 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)**

### **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

### **Vasküler hastalıklar**

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

Seyrek: Kawasaki sendromu

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

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

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

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

Yaygın olmayan: egzama

Seyrek: ürtiker

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

Çok yaygın: artralji

### **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 aşırı şişlik, enjeksiyon yeri veya etrafında su toplaması ve enjeksiyon yerinde bir aydan uzun süren nodül dahil)

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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: alerjik reaksiyonlar (anafilaktik reaksiyonlar dahil)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: baş ağrısı

Bilinmiyor: senkop ya da enjeksiyona vazovagal yanıtlar

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: bulantı

### **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 getirememeye olarak tanımlanan enjeksiyon yerinde şiddetli ağrı dahil), enjeksiyon yerinde şişlik, enjeksiyon yerinde sertlik, enjeksiyon yerinde eritem, kırıklık

Bilinmiyor: ateş, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (enjeksiyon yapılan uzuvda aşırı şişlik, enjeksiyon yeri veya etrafında su toplaması ve enjeksiyon yerinde bir aydan uzun süren 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: 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 İnvazif Meningokok Hastalığına (IMD) 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 tayinde (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 invazif meningokok grup B izolatu 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.

#### Klinik etkililik

BEXSERO'nun etkililiği klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Aşı antijenlerinin her birine serum bakterisidal antikor yanıtının indüklendiği gösterilerek aşının etkililiği ile ilgili sonuca varılmıştır (bkz. Bölüm immünojenisite).

#### İmmünojenisite

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 serumu kullanılarak Serum Bakterisidal Tayin ile ölçülmüştür. NHBA referans suşunun kullanıldığı tüm aşı programları için veri mevcut değildir.

Primer immünojenisite çalışmaların çoğu randomize, kontrollü, çok merkezli klinik çalışmalar şeklinde gerçekleştirilmiştir. İmmünojenisite bebeklerde, çocuklarda, adölesanlarda ve erişkinlerde değerlendirilmiştir.

#### Bebeklerde ve çocuklarda immünojenisite

Bebek çalışmalarında katılımcılara 2, 4 ve 6 aylıkken ya da 2, 3 ve 4 aylıkken üç BEXSERO dozu ve yaşamın ikinci yılında, henüz 12 aylıkken bir rapel doz uygulanmıştır. Aşılama öncesinde, üçüncü aşidan 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). Önceden aşılanmamış çocuklar da yaşamın ikinci yılında iki doz almış, antikor kalıcılığı ikinci dozdan bir yıl sonra ölçülmüştür (bkz. Tablo 4). İki dozdan sonraki immünojenisite ayrıca çalışmaya alındıkları tarihte 6 ila 8 aylık olan bebeklerle gerçekleştirilen başka bir çalışmada da belgelenmiştir (bkz. Tablo 4).

#### 2 ila 6 aylık bebeklerde immünojenisite

2, 3, 4 ve 2, 4, 6 aylıkken uygulanan üç BEXSERO dozundan bir ay sonraki immünojenisite sonuçları Tablo 2'de özetlenmektedir. Meningokok referans suşlarına karşı üçüncü aşılama programında 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
fHbp	% seropozitif* (%95 GA)	N=1149 %100 (99-100)	N=273 %99 (97-100)	N=170 %100 (98-100)

	hSBA GMT**	91	82	101
	(%95 GA)	(87-95)	(75-91)	(90-113)
<b>NadA</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=1152 %100 (99-100)	N=275 %100 (99-100)	N=165 %99 (97-100)
	hSBA GMT	635	325	396
	(%95 GA)	(606-665)	(292-362)	(348-450)
<b>PorA P1.4</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=1152 %84 (82-86)	N=274 %81 (76-86)	N=171 %78 (71-84)
	hSBA GMT	14	11	10
	(%95 GA)	(13-15)	(9.14-12)	(8.59-12)
<b>NHBA</b>	% seropozitif (%95 GA)	N=100 %84 (75-91)	N=112 %37 (28-46)	N=35 %43 (26-61)
	hSBA GMT	16	3.24	3.29
	(%95 GA)	(13-21)	(2.49-4.21)	(1.85-5.83)

\* % seropozitif = hSBA  $\geq$  1:5 değerine ulaşan gönüllülerin 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 12. Ayda 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 % seropozitif (%95 GA)	N=83 %100 (96-100)	N=422 %100 (99-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	135 (108-170)	128 (118-139)
	rapel dozdan 12 ay sonra % seropozitif (%95 GA)	-	N=299 %62 (56-67)
	hSBA GMT (%95 GA)	-	6.5 (5.63-7.5)
<b>NadA</b>	rapel doz öncesi % seropozitif (%95 GA)	N=79 %97 (91-100)	N=423 %99 (97-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	63 (49-83)	81 (74-89)
	rapel dozdan 1 ay sonra % seropozitif (%95 GA)	N=84 %100 (96-100)	N=421 %100 (99-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	1558 (1262-1923)	1465 (1350-1590)
	rapel dozdan 12 ay sonra % seropozitif (%95 GA)	-	N=298 %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) hSBA GMT (%95 GA)	%19 (11-29) 1.61 (1.32-1.96)	%22 (18-26) 2.14 (1.94-2.36)
	rapel dozdan 1 ay sonra % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	N=86 %97 (90-99) 47 (36-62)	N=424 %95 (93-97) 35 (31-39)
	rapel dozdan 12 ay sonra % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	-	N=300 %17 (13-22) 1.91 (1.7-2.15)
<b>NHBA</b>	rapel doz öncesi % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	N=69 %25 (15-36) 2.36 (1.75-3.18)	N=100 %61 (51-71) 8.4 (6.4-11)
	rapel dozdan 1 ay sonra % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	N=67 %76 (64-86) 12 (8.52-17)	N=100 %98 (93-100) 42 (36-50)
	rapel dozdan 12 ay sonra % seropozitif (%95 GA) hSBA GMT (%95 GA)	-	N=291 %36 (31-42) 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 gönüllülerin 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 gönüllülerin oranı sırasıyla %9-10 ve %12-20'ye ulaşmıştır). Aynı çalışmada ilave bir doza verilen yanıt, immünojenik hafızaya işaret etmiştir; çünkü ilave aşılama sonra gönüllülerin %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 muhafaza etmek için ilave rapel gerek olup olmadığı henüz belirlenmemiştir.

#### 6 ila 11 aylık, 12 ila 23 aylık ve 2 ila 10 yaş çocuklarda immünojenisite

6 ay ila 26 aylık çocuklarda iki aylık aralıklarla uygulanan iki doz sonrası immünojenisite, üç çalışmada belgelenmiş olup bu çalışmanın sonuçları Tablo 4'te özetlenmektedir. Bu aşı antijenlerinin her birine karşı serolojik yanıt oranları ve hSBA GMT'ler 6-8 aylık, 13-15 aylık ve 24-26 aylık bebeklerde ve 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, 13 ve 15 aylık ya da 24 ve 26 aylıkken uygulanan BEXSERO aşılama sonrasında serum bakterisidal antikor yanıtları ve 13 ve 15 aylıkken uygulanan iki dozdan bir yıl sonra bakterisidal antikorun kalıcılığı**

Antijen		Yaş aralığı		
		6 ila 11 aylık	12 ila 23 aylık	2 ila 10 yaş
		Aşılama yaşı		
		6, 8 ay	13, 15 ay	24, 26 ay
<b>fHbp</b>	<u>ikinci dozdan 1 ay sonra</u>	N=23	N=163	N=105

	% seropozitif* (%95 GA) hSBA GMT** (%95 GA)	%100 (85-100) 250 (173-361)	%100 (98-100) 271 (237-310)	%100 (97-100) 220 (186-261)
	<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)	N=103 %99 (95-100) 455 (372-556)
	<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)	N=108 %98 (93-100) 27 (23-32)
	<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)	N=100 %97 (91-99) 38 (32-45)
	<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 aralığında) ve hSBA  $\geq$  1:5 (12 ila 23 ay ve 2 ila 10 yaş aralığında) değerlerine ulaşan gönüllülerin yüzdesi.

\*\* GMT = geometrik ortalama titre.

İki uzatma çalışmasında 40 ila 44 aylıkken BEXSERO ile aşılama sonrasında değerlendirilen, 67 çocuktan oluşan ek bir grupta (sırasıyla N=36 ve N=29-31), dört referans antijen için hSBA titrelerinde artış gözlenmiştir. Seropozitif gönüllülerin yüzdeleri fHbp ve NadA için %100; PorA P1.4 için %94 ve %90; %89 ve NHBA için %72 olmuştur.

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

Adölesanlara, dozlar arasında bir, iki veya altı aylık aralıklarla iki BEXSERO dozu uygulanmıştır; bu veriler Tablo 5 ve Tablo 6'da özetlenmektedir. Erişkin çalışmalarında da veriler dozlar arasında bir ay veya iki aylık aralıkların bırakıldığı iki BEXSERO dozundan sonra elde edilmiştir (bkz. Tablo 7).

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 5. 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	Erişkinler
---------	-------------	------------

		<b>0, 1 ay</b>	<b>0, 2 ay</b>	<b>0, 6 ay</b>	<b>0, 1 ay</b>	<b>0, 2 ay</b>
<b>fHbp</b>	ikinci dozdan 1 ay sonra	N=638	N=319	N=86	N=28	N=46
	% seropozitif* (%95 GA)	%100 (99-100)	%100 (99-100)	%100 (99-100)	%100 (88-100)	%100 (92-100)
	hSBA GMT** (%95 GA)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)	100 (75-133)	93 (71-121)
	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	N=28	N=46
	% seropozitif (%95 GA)	%100 (99-100)	%99 (98-100)	%99 (94-100)	%100 (88-100)	%100 (92-100)
	hSBA GMT (%95 GA)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)	566 (338-948)	144 (108-193)
	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>Antijen</b>		<b>Adölesanlar</b>			<b>Erişkinler</b>	
		<b>0, 1 ay</b>	<b>0, 2 ay</b>	<b>0, 6 ay</b>	<b>0, 1 ay</b>	<b>0, 2 ay</b>
<b>PorA P1.4</b>	ikinci dozdan 1 ay sonra	N=639	N=319	N=86	N=28	N=46
	% seropozitif (%95 GA)	%100 (99-100)	%100 (99-100)	%100 (96-100)	%96 (82-100)	%91 (79-98)
	hSBA GMT (%95 GA)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)	47 (30-75)	32 (21-48)
	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 gönüllülerin yüzdesi  
 \*\* GMT = geometrik ortalama titre

Adölesan çalışmasında iki BEXSERO dozundan sonraki bakterisidal yanıtlar  $<1:4$  ya da  $\geq 1:4$  bazal hSBA şeklinde gruplandırılmıştır. Serolojik yanıt oranları ve başlangıç ile ikinci BEXSERO dozu arasında hSBA titresinde en az 4 katlık artışın olduğu gönüllülerin yüzdesi Tablo 6'da özetlenmektedir. BEXSERO ile aşılama sonrasında gönüllülerin yüksek bir yüzdesi seropozitif olmuş ve aşılama öncesi durum fark etmeksizin hSBA titrelerinde 4 katlık artışlar elde etmiştir.

**Tablo 6. 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>	% 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 $>1:4$	N=269 %100 (99-100)	N=140 %100 (97-100)	N=31 %100 (89-100)
	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 $>1:4$	N=268 90% (86-93)	N=140 %86 (80-92)	N=31 %90 (74-98)
<b>NadA</b>	% 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 $>1:4$	N=212 %100 (98-100)	N=109 %100 (97-100)	N=22 %100 (85-100)
	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 $>1:4$	N=212 %96 (93-98)	N=109 %95 (90-98)	N=22 %95 (77-100)
<b>PorA P1.4</b>	% 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 $>1:4$	N=212 %100 (98-100)	N=111 %100 (97-100)	N=22 %100 (85-100)
	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 $>1:4$	N=211 %81 (75-86)	N=111 %77 (68-84)	N=22 %82 (60-95)

<b>NHBA</b>	% 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)	-
	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  $\geq$  1:4 değerine ulaşan gönüllülerin yüzdesi

**Tablo 7. Farklı iki dozlu planlara 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 CI)	%100 (88-100)	%100 (92-100)
	hSBA GMT** (%95 CI)	100 (75-133)	93 (71-121)
<b>NadA</b>	2. dozdan 1 ay sonra	N=28	N=46
	% seropozitif (%95 CI)	%100 (88-100)	%100 (92-100)
	hSBA GMT (%95 CI)	566 (338-948)	144 (108-193)
<b>PorA P1.4</b>	2. dozdan 1 ay sonra	N=28	N=46
	% seropozitif (%95 CI)	%96 (82-100)	%91 (79-98)
	hSBA GMT (%95 CI)	47 (30-75)	32 (21-48)

\* %seropozitif = hSBA  $\geq$  1:4'e ulaşmış gönüllülerin yüzdesi.

\*\* GMT = geometrik ortalama titre.

NHBA antijenine serum bakterisidal yanıt değerlendirilmemiştir.

### Özel popülasyonlarda immünojenisite

*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 gönüllüler (85) iki ay arayla iki doz BEXSERO almıştır. 2 dozluk aşılama kürünü takiben 1. ayda, kompleman eksiklikleri ve aspleni ya da splenik disfonksiyonu olan kişilerde hSBA  $\geq$  1:5 değerine ulaşan gönüllülerin 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 gönüllülerde bir immün yanıtı işaret etmektedir. hSBA  $\geq$  1.5 olan sağlıklı gönüllülerin 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**

### Emilim:

Geçerli değildir.

### Dağılım:

Geçerli değildir.

### Biyotransformasyon:

Geçerli değildir.

### Eliminasyon:

Geçerli değildir.

## **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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**

36 ay.

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

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

Dondurmayınız.

Işıktan koruyunuz.

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

Piston tıpa (Tip I bromobütül 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 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.

Büyükdere Cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok

34394, 1.Levent / İSTANBUL

Tel no: 0 212 339 44 00

Faks no: 0 212 339 45 00

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/470

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

İlk ruhsat tarihi: 06.09.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**