

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Menveo прах и разтвор за инжекционен разтвор.
Конюгатна ваксина срещу менингококи групи А, С, W-135 и Y
(Meningococcal Group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една доза (0,5 ml от разтворената ваксина) съдържа:

(Съдържа се в праха)

- Менингококов олигозахарид група А
Meningococcal group A oligosaccharide 10 микрограма
Конюгиран с *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ протеин 16,7 до 33,3 микрограма

(Съдържа се в разтвора)

- Менингококов олигозахарид група С
Meningococcal group C oligosaccharide 5 микрограма
Конюгиран с *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ протеин 7,1 до 12,5 микрограма
- Менингококов олигозахарид група W-135
Meningococcal group W-135 oligosaccharide 5 микрограма
Конюгиран с *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ протеин 3,3 до 8,3 микрограма
- Менингококов олигозахарид група Y
Meningococcal group Y oligosaccharide 5 микрограма
Конюгиран с *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ протеин 5,6 до 10,0 микрограма

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтвор за инжекционен разтвор (прах и инжекционен разтвор)
Прахът е бяла до почти бяла компактна маса.
Разтворът е безцветен бистър разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Menveo е показан за активна имунизация на деца (на и над 2-годишна възраст), юноши и възрастни с риск от експозиция на *Neisseria meningitidis* групи А, С, W-135 и Y, с цел предотвратяване на инвазивно заболяване.
Прилагането на тази ваксина трябва да става в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Деца (на и над 2-годишна възраст), юноши и възрастни

Menveo трябва да се прилага под формата на единична доза (0,5 ml).

За осигуряване на оптимални нива на антителата срещу всички серогрупи на ваксината първоначалната схема на ваксинация с Menveo трябва да завърши един месец преди възникването на риск за експониране на *Neisseria meningitidis* от групи A, C, W-135 и Y. Наблюдавани са бактерицидни антитела (hSBA \geq 1:8) при поне 64% от лицата 1 седмица след ваксинацията (вижте точка 5.1 относно данните за имуногенност в отделните серогрупи).

Хора в старческа възраст

Съществуват ограничени данни при индивиди на възраст 56-65 години и липсват данни при индивиди на възраст >65 години.

Бустер ваксинация

Налице са данни за дългосрочно персистирание на антителата до 5 години след ваксинацията с Menveo (вижте точки 4.4 и 5.1).

Menveo може да се прилага като бустер доза при лица, на които преди това е приложена първична ваксинация с Menveo, друга конюгирана менингококова ваксина или менингококова неконюгирана полизахаридна ваксина. Необходимостта от бустер доза и времето за прилагането ѝ при лица, които преди това са ваксинирани с Menveo, трябва да се определят съобразно националните препоръки.

Педиатрична популация (на възраст под 2 години)

Безопасността и ефикасността на Menveo при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Menveo се прилага под формата на интрамускулна инжекция, за предпочитане в делтовидния мускул. Ваксината не трябва да се прилага вътресъдово, подкожно или интрадермално.

Трябва да се използват отделни места за инжектиране, ако по едно и също време се прилага повече от една ваксина.

За указания относно приготвянето и разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или дифтериен токсид (CRM₁₉₇), или животозастрашаваща реакция след предишно прилагане на ваксина, съдържаща подобни съставки (вж. точка 4.4).

Както и при други ваксини, прилагането на Menveo трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване. Наличието на лека инфекция не е противопоказание.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди инжектиране на каквато и да е ваксина лицето, отговорно за прилагането ѝ, трябва да предприеме всички познати предпазни мерки за предотвратяване на алергични или всякакви други реакции, включително подробна анамнеза и актуален здравен статус. Както при всички инжекционни ваксини, за редките случаи на анафилактична реакция след прилагане на ваксината винаги трябва да е осигурено подходящо медицинско лечение и наблюдение.

Във връзка с ваксинирането, като психогенен отговор спрямо инжектирането с игла, може да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или свързани със стрес реакции (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Важно е да са въведени процедури за избягване на нараняване вследствие на припадък.

При никакви обстоятелства Menveo не трябва да се прилага вътресъдово.

Menveo не осигурява защита срещу инфекции, причинени от всякакви други серогрупи на *N. meningitides*, които не се съдържат във ваксината.

Подобно на всяка ваксина защитен имунен отговор може и да не се предизвика при всички ваксинирани лица (вж. точка 5.1).

Проучванията с Menveo са показали намаляване на серумните титри на бактерицидните антитела срещу серогрупа А при използване на човешки комплемент в теста (hSBA) (вж. точка 5.1). Клиничното значение на намаляването на hSBA титрите на антитела срещу серогрупа А не е известно. Ако се очаква даден индивид да бъде изложен на особен риск от експозиция на Men А и е получил доза Menveo преди приблизително повече от една година, може да се помисли за прилагане на бустер доза.

Липсват данни относно приложимостта на ваксината за постекспозиционна профилактика.

При имунокомпрометирани индивиди ваксинацията може и да не доведе до съответен защитен антигенов отговор. Макар че инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (HIV) не е противопоказание, Menveo не е оценявана конкретно при имунокомпрометирани индивиди. Индивиди с дефицити на комплемента и индивиди с функционална или анатомична липса на слезка може да не изградят имунен отговор към конюгатните ваксини срещу менингококи групи А, С, W-135 и Y.

Индивиди с наследствени дефицити в системата на комплемента (например C3 или C5 дефицити) и индивиди, получаващи лечение, което инхибира крайните етапи от активацията на комплемента (например екулизумаб), са с повишен риск от инвазивно заболяване, причинено от *Neisseria meningitidis* групи А, С, W-135 и Y, дори и да изработят антитела след ваксинация с Menveo.

Menveo не е оценяван при лица с тромбоцитопения, нарушения на кръвосъсирването или прием на антикоагулантна терапия, поради риск от хематом. Съотношението полза/риск за лица с риск от хематом след интрамускулна инжекция трябва да бъде оценено от медицински специалист.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Menveo може да бъде прилаган едновременно с всяка от следните ваксини: моновалентна и комбинирана срещу хепатит А и В, жълта треска, кореман тиф (Vi полизахаридна), японски енцефалит, бяс и менингококи група В (Bexsero).

При юноши (на възраст от 11 до 18 години) Menveo е оценявана в две проучвания за съвместно прилагане-или само с адсорбирана ваксина срещу тетанус, дифтерия с намалено антигенно съдържание и безклетъчна коклюшна ваксина (Tdap), или с Tdap и рекомбинантна

квадривалентна (типове 6, 11, 16 и 18) ваксина срещу човешки папиломен вирус (HPV), като и двете проучвания подкрепят едновременното прилагане на ваксините.

Липсват доказателства за повишена честота на реактогенност или промяна в профила на безопасност на ваксините и в двете проучвания. Антитяловите отговори към Menveo и към ваксините срещу дифтерия, тетанус или HPV не се повлияват отрицателно от съвместното прилагане.

Прилагането на Menveo един месец след Tdap води до статистически значимо по-ниски серумни отговори към серогрупа W-135. Тъй като липсва пряко въздействие върху степента на серопротекция, клиничните последици към момента не са известни. Има доказателства за известно потискане на антитяловия отговор към два от трите коклюшни антигена. Клиничното значение на това наблюдение не е известно. След ваксинацията над 97% от участниците имат откриваеми коклюшни титри и към трите коклюшни антигена.

При деца на възраст от 2 до 10 години липсват данни за оценка на безопасността и имуногенността, когато Menveo се прилага едновременно с други ваксини за деца.

Не е проучвано едновременното прилагане на Menveo и други ваксини, различни от изброените по-горе. Едновременно прилаганите ваксини винаги трябва да се инжектират на друго място, за предпочитане контралатерално. Необходимо е да се проверява дали нежеланите реакции може да се усилят при някакво съвместно прилагане.

Ако реципиентът на ваксината е подложен на лечение с имunosупресори, имунологичният отговор може да бъде намален.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Клиничните данни за случаи на експозиция по време на бременност са недостатъчни.

При неклинични проучвания Menveo не е имала преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Като се има предвид тежестта на инвазивното менингококово заболяване, причинявано от *Neisseria meningitidis* серогрупи A, C, W-135 и Y, бременността не трябва да изключва ваксинацията, когато рискът от експозиция е ясно дефиниран.

Въпреки недостатъчните клинични данни за прилагането на Menveo по време на кърмене, малка е вероятността секретираният антитела в кърмата да са вредни при поглъщане от кърмачето. Следователно Menveo може да се прилага по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Много рядко след ваксинация е съобщавано за замаяност. Това може временно да засегне способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотите са определени, както следва:

Много чести:	($\geq 1/10$)
Чести:	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести:	($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
Редки:	($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Много редки:	($< 1/10\ 000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции от клинични изпитвания

Деца на възраст от 2 до 10 години

Общо 3 464 участници на възраст от 2 до 10 години са били с експозиция на Menveo по време на проведените клинични изпитвания. Характеристиките на профила на безопасност на Menveo при деца на възраст от 2 до 10 години се основават на данни от четири клинични изпитвания, в които 3 181 участници са получили Menveo.

Най-честите нежелани реакции по време на клиничните изпитвания са персистирали в продължение на един до два дни и не са били тежки. Тези нежелани реакции са:

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: нарушение на храненето

Нарушения на нервната система:

Много чести: сънливост, главоболие

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, повръщане, диария

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: миалгия, артралгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: раздразнителност, неразположение, болка на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране (≤ 50 mm), уплътнение на мястото на инжектиране (≤ 50 mm)

Чести: еритем на мястото на инжектиране (> 50 mm), уплътнение на мястото на инжектиране (> 50 mm), студени тръпки, повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Нечести: сърбеж на мястото на инжектиране

Лица на възраст от 11 до 65 години

Характеристиките на профила на безопасност на Menveo при юноши и възрастни се основават на данни от пет рандомизирани контролирани клинични изпитвания, включващи 6 401 участници (на възраст 11-65 години), на които е прилагана Menveo. От реципиентите на Menveo 58,9%, 16,4%, 21,3% и 3,4% са били във възрастовите групи 11-18 години, 19-34 години, 35-55 години и 56-65 години, съответно. Двете първични проучвания на безопасността са рандомизирани, активно контролирани изпитвания, в които са включени участници на възраст 11-55 години (N=2 663) и 19-55 години (N=1 606), съответно.

Честотата и тежестта на всякакви, местни, системни и други реакции като цяло са подобни в групите с Menveo във всички проучвания и вътрегрупово при юношите и възрастните. Профилът на реактогенност и честотите на нежеланите събития при участниците на

възраст 56-65 години, на които е прилагана Menveo (N=216), са подобни на наблюдаваните при участниците реципиенти на Menveo във възрастовата група 11-55 години.

Най-честите местни и системни нежелани реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания, са болка на мястото на инжектиране и главоболие.

Представеният по-долу списък, представя нежеланите реакции, съобщени в три основни и две поддържащи клинични изпитвания по системно-органични класове. Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на клиничните проучвания, обикновено са продължавали само един-два дни и не са били тежки.

Нарушения на нервната система:

Много чести: главоболие

Нечести: замаяност

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: гадене

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Чести: обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Много чести: миалгия

Чести: артралгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Много чести: болка на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране (≤ 50 mm), уплътнение на мястото на инжектиране (≤ 50 mm), неразположение

Чести: еритем на мястото на инжектиране (> 50 mm), уплътнение на мястото на инжектиране (> 50 mm), повишена температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$, студени тръпки

Нечести: сърбеж на мястото на инжектиране

Във възрастовата група на юношите безопасността и поносимостта на ваксината са благоприятни по отношение на Tdap и не се променят значимо при едновременно или последователно прилагане на други ваксини.

Постмаркетингов опит (всички възрастови групи)

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Редки: лимфаденопатия

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: свръхчувствителност, включително анафилаксия

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: тонични конвулсии, фебрилни конвулсии, синкоп

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: световъртеж

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: целулит на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране, включително обширно подуване на инжектирания крайник

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ваксини срещу менингококи, АТС код: J07AH08.

Имуногенност

Заклучение за ефикасността на Menveo е направено чрез измерването на продукцията на специфични за серогрупата антикапсуларни антитела с бактерицидна активност. Серумната бактерицидна активност (SBA) е измерена с помощта на човешки серум като източник на екзогенен комплемент (hSBA). hSBA е достоверният корелат на защита срещу менингококово заболяване.

Имуногенността е оценена в рандомизирани, многоцентрови, активно контролирани клинични изпитвания, включили за участие деца (на възраст 2-10 години), юноши (на възраст 11-18 години), възрастни (на възраст 19-55 години) и хора в напреднала възраст (56-65 години).

Имуногенност при деца на възраст от 2 до 10 години

В основното проучване V59P20 имуногенността на Menveo е сравнявана с ACWY-D; 1 170 деца са ваксинирани с Menveo, а 1 161 са получили сравнителната ваксина в популациите според протокола. В двете поддържащи проучвания V59P8 и V59P10 имуногенността на Menveo е сравнена с ACWY-PS.

В основното, рандомизирано, заслепено за наблюдателя проучване V59P20, в което участниците са били разделени в подгрупи по възраст (от 2 до 5 години включително и от 6 до 10 години включително), имуногенността на единична доза Menveo един месец след ваксинацията е сравнявана с единична доза ACWY-D. Резултатите за имуногенност

един месец след ваксинацията с Menveo сред участниците на възраст 2-5 години и 6-10 години са обобщени по-долу в таблица 1.

Таблица 1: Серумни бактерицидни антитяло отговори след прилагане на Menveo един месец след ваксинация при участници на възраст 2-5 години и 6-10 години

Серогрупа	2-5 години		6-10 години	
	hSBA \geq 1:8 (95% CI)	hSBA GMT стойности (95% CI)	hSBA \geq 1:8 (95% CI)	hSBA GMT стойности (95% CI)
A	N=606	N=606	N=551	N=551
	72% (68, 75)	26 (22, 30)	77% (74, 81)	35 (29, 42)
C	N=607	N=607	N=554	N=554
	68% (64, 72)	18 (15, 20)	77% (73, 80)	36 (29, 45)
W-135	N=594	N=594	N=542	N=542
	90% (87, 92)	43 (38, 50)	91% (88, 93)	61 (52, 72)
Y	N=593	N=593	N=545	N=545
	76% (72, 79)	24 (20, 28)	79% (76, 83)	34 (28, 41)

В друго рандомизирано, заслепено за наблюдателя проучване (V59P8) деца в САЩ са имунизирани с единична доза Menveo (N=284) или ACWY-PS (N=285). При децата на възраст 2-10 години, както и във всяка възрастова подгрупа (2-5 и 6-10 години) имунният отговор, измерен чрез процента на участниците със серологичен отговор, hSBA \geq 1:8 и GMT стойности, са не само неинфериорни спрямо сравнителната ваксина ACWY-PS, но всички стойности са статистически по-високи от тези за сравнителната ваксина за всички серогрупи и всички имунни измервания 1 месец след ваксинацията. 1 година след ваксинацията Menveo продължава статистически да превъзхожда ACWY-PS за серогрупи A, W-135 и Y, което е измерено чрез процента на участниците с hSBA \geq 1:8 и GMT стойности. Menveo е неинфериорен по тези крайни точки за серогрупа C (таблица 2). Клиничното значение на по-силните постваксинационни имунни отговори не е известно.

Таблица 2: Имуногенност на една доза Menveo или ACWY-PS при участници на възраст от 2 до 10 години включително, измерена един месец и дванадесет месеца след ваксинацията

Серогрупа	1 месец след ваксинацията				12 месеца след ваксинацията			
	hSBA \geq 1:8 (95% CI)		hSBA GMT стойности (95% CI)		hSBA \geq 1:8 (95% CI)		hSBA GMT стойности (95% CI)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=280	N=281	N=280	N=281	N=253	N=238	N=253	N=238
	79% (74; 84)	37% (31; 43)	36 (30; 44)	6,31 (5,21; 7,64)	23% (18; 29)	13% (9; 18)	3,88 (3,39; 4,44)	3 (2,61; 3,44)
C	N=281	N=283	N=281	N=283	N=252	N=240	N=252	N=240
	73% (68; 78)	54% (48; 60)	26 (21; 34)	15 (12; 20)	53% (47; 59)	44% (38; 51)	11 (8,64; 13)	9,02 (7,23; 11)
W-135	N=279	N=282	N=279	N=282	N=249	N=237	N=249	N=237
	92% (88; 95)	66% (60; 71)	60 (50; 71)	14 (12; 17)	90% (86; 94)	45% (38; 51)	42 (35; 50)	7,57 (6,33; 9,07)
Y	N=280	N=282	N=280	N=282	N=250	N=239	N=250	N=239
	88% (83; 91)	53% (47; 59)	54 (44; 66)	11 (9,29; 14)	77% (71; 82)	32% (26; 38)	27 (22; 33)	5,29 (4,34; 6,45)

В рандомизирано, заслепено за наблюдателя проучване (V59P10), проведено в Аржентина, децата са имунизирани с единична доза Menveo (N=949) или ACWY-PS (N=551). Имуногенността е оценена в подгрупа от 150 участници във всяка ваксинирана група. Иmunният отговор, наблюдаван при децата на възраст 2-10 години, е много подобен на наблюдавания в проучването V59P8, показан по-горе: имунният отговор към Menveo 1 месец след ваксинацията, измерен чрез процента на участниците със серологичен отговор, hSBA \geq 1:8 и GMT стойности, е неинфериорен спрямо ACWY-PS.

Рандомизирано, заслепено за наблюдателя проучване е проведено при деца на възраст от 12 до 59 месеца във Финландия и Полша (V59P7). Общо 199 участници на възраст 2-5 години са били в популацията според протокола за имуногенност на Menveo, а 81 участници на възраст 3-5 години са били в групата с ACWY-PS.

1 месец след първата ваксинация процентите на участниците с hSBA \geq 1:8 са трайно по-високи в групата на Menveo за всичките четири серогрупи (63% в сравнение с 39%, 46% в сравнение с 39%, 78% в сравнение с 59% и 65% в сравнение с 57% за Menveo в сравнение с ACWY-PS съответно за серогрупи A, C, W-135 и Y).

При рандомизирано, сляпо за наблюдателя проучване (V59_57), проведено в САЩ, е сравнена имуногенността на 2-дозова схема и единична доза Menveo при деца на възраст от 2 до 5 и от 6 до 10 години (N=715).

На изходно ниво делът на пациентите с hSBA \geq 1:8 в двете възрастови подгрупи е 1%-5% за серогрупа A, 13%-28% за серогрупа C, 42%-64% за серогрупа W-135 и 6%-19% за серогрупа Y. На 1-вия месец след последната ваксинация дяловете на участниците с hSBA \geq 1:8 в групите на 2-дозовата схема и единичната доза в двете възрастови подгрупи са: 90%-95% в сравнение с 76%-80% за серогрупа A, 98%-99% в сравнение с 76%-87% за серогрупа C, 99% в сравнение с 93%-96% за серогрупа W-135 и 96% в сравнение с 65%-69% за серогрупа Y. На 1-вия месец след ваксинацията и в двете възрастови подгрупи GMT са по-високи в групата на 2-дозовата

схема, отколкото в тази на единичната доза. Тази разлика обаче е по-слабо изразена в подгрупата на по-възрастните.

На 1-вата година след последната ваксинация дяловете на участниците с $hSBA \geq 1:8$ след 2-дозовата схема и единичната доза са по-ниски отколкото на 1-вия месец след ваксинацията (30% след 2-дозовата схема, 11%-20% след единичната доза за серогрупа А, 61%-81% и 41%-55% за серогрупа С, 92%-94% и 90%-91% за серогрупа W-135, 67%-75% и 57%-65% за серогрупа Y). На 1-вата година след ваксинацията разликите в $hSBA$ GMTs между групите на 2-дозовата схема и на единичната доза са по-ниски от наблюдаваните на 1-вия месец след ваксинацията.

Клиничната полза от 2-дозова ваксинационна схема при деца на възраст от 2 до 10 години не е известна.

Персистиране на имунния отговор и бустер отговора при деца на възраст от 2 до 10 години

Персистирането на антителата 5 години след първичната ваксинация е оценено в проучване V59P20E1, което се явява продължение на проучване V59P20. Наблюдавано е персистиране на антителата срещу серогрупи С, W-135 и Y, като процентните дялове на участниците с $hSBA \geq 1:8$ са съответно 32% и 56% към серогрупа С при участниците на възраст 2-5 и 6-10 години, 74% и 80% към серогрупа W-135 и 48% и 53% към серогрупа Y. GMT стойностите са съответно 6,5 и 12 за серогрупа С, 19 и 26 за серогрупа W-135 и 8,13 и 10 за серогрупа Y. За серогрупа А съответно 14% и 22% от участниците на възраст 2-5 и 6-10 години имат $hSBA \geq 1:8$ (GMT стойности 2,95 и 3,73).

На децата е поставена също и бустер доза Menveo 5 години след единичната доза при първичната ваксинация. Всички участници и в двете възрастови групи имат $hSBA \geq 1:8$ за всички серогрупи, като титрите на антителата са няколкократно по-високи от наблюдаваните след първичната ваксинация (таблица 3).

Таблица 3: Персистиране на имунните отговори 5 години след първичната ваксинация с Menveo и имунни отговори 1 месец след бустер доза сред участници на възраст 2-5 години и 6-10 години към момента на първичната ваксинация

Серогр уа	2-5 години				6-10 години			
	5 години персистиране		1 месец след бустерната доза		5 години персистиране		1 месец след бустерната доза	
	hSBA ≥1:8 (95% CI)	hSBA GMT стойности (95% CI)	hSBA ≥1:8 (95% CI)	hSBA GMT стойност и (95% CI)	hSBA ≥1:8 (95% CI)	hSBA GMT стойност и (95% CI)	hSBA ≥1:8 (95% CI)	hSBA GMT стойнос ти (95% CI)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14% (7, 22)	2,95 (2,42; 3,61)	100% (96, 100)	361 (299, 436)	22% (13, 34)	3,73 (2,74; 5,06)	100% (94, 100)	350 (265, 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32% (23, 43)	6,5 (4,75; 8,9)	100% (96, 100)	498 (406, 610)	56% (43, 69)	12 (7,72; 19)	100% (94, 100)	712 (490, 1036)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74% (64, 82)	19 (14, 25)	100% (96, 100)	1534 (1255, 1873)	80% (68, 89)	26 (18, 38)	100% (94, 100)	1556 (1083, 2237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48% (38, 58)	8,13 (6,11; 11)	100% (96, 100)	1693 (1360, 2107)	53% (40, 66)	10 (6,51; 16)	100% (94, 100)	1442 (1050, 1979)

Имуногенност при лица на и над 11-годишна възраст

В основното проучване (V59P13) на юноши или възрастни е прилагана или доза Menveo (N = 2649) или сравнителната ваксина ACWY-D (N = 875). Серуми са получени както преди ваксинацията, така и 1 месец след ваксинацията.

В друго проучване (V59P6), проведено при 524 юноши, имуногенността на Menveo е сравнена с тази на ACWY-PS.

Имуногенност при юноши

В популацията на възраст 11-18 години в основното проучване V59P13 имуногенността на единична доза Menveo един месец след ваксинацията е сравнена с ACWY-D. Резултатите за имуногенност един месец след прилагане на Menveo са обобщени по-долу в таблица 4.

Таблица 4: Серумни бактерицидни антитяло отговори след прилагане на Menveo един месец след ваксинацията при участници на възраст 11-18 години

Серогрупа	N	GMT (95% CI)	hSBA \geq 1:8 (95% CI)
A	1075	29 (24, 35)	75% (73, 78)
C	1396	50 (39, 65)	85% (83, 87)
W-135	1024	87 (74, 102)	96% (95, 97)
Y	1036	51 (42, 61)	88% (85, 90)

В подгрупата участници на възраст 11-18 години, които са били серонегативни на изходно (hSBA < 1:4) ниво, процентът участници, постигнали hSBA \geq 1:8 след доза Menveo, е, както следва: серогрупа А 75% (780/1 039); серогрупа С 80% (735/923); серогрупа W-135 94% (570/609); серогрупа Y 81% (510/630).

В проучването за неинфериорност V59P6 имуногенността е оценена при юноши на възраст 11-17 години, които са били рандомизирани за прилагане или на Menveo, или ACWY-PS. Доказано е, че Menveo е не по-малко ефикасен от ACWY-PS ваксината за всички четири серогрупи (А, С, W-135 и Y) на базата на серумния отговор, процентите участници, достигнали hSBA \geq 1:8, и GMT стойностите.

Таблица 5: Имуногенност на една доза Menveo или ACWY-PS при юноши, измерена един месец след ваксинацията

Серогрупа	hSBA \geq 1:8 (95% CI)		hSBA GMT стойности (95% CI)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=140	N=149	N=140	N=149
	81% (74, 87)	41% (33, 49)	33 (25, 44)	7,31 (5,64, 9,47)
C	N=140	N=147	N=140	N=147
	84% (77, 90)	61% (53, 69)	59 (39, 89)	28 (19, 41)
W-135	N=138	N=141	N=138	N=141
	91% (84, 95)	84% (77, 89)	48 (37, 62)	28 (22, 36)
Y	N=139	N=147	N=139	N=147
	95% (90, 98)	82% (75, 88)	92 (68, 124)	35 (27, 47)

Една година след ваксинацията при същите участници, сравнени с ACWY-PS, по-голям процент от ваксинираните с Menveo участници са имали hSBA \geq 1:8 за серогрупи С, W-135 и Y, със сравними нива за серогрупа А. Подобни находки са наблюдавани при сравняването на hSBA GMT стойностите.

Персистиране на имунния отговор и бустер отговора при юноши

В проучване V59P13E1 е оценено персистирането на имунните отговори към серогрупи А, С, W-135 и Y на 21-я месец, 3-тата година и 5-тата година след първичната ваксинация сред лица, които са били на възраст от 11 до 18 години в момента на ваксинацията. Процентният дял на лицата с hSBA \geq 1:8 остава постоянен към серогрупи С, W-135 и Y от 21 месеца до 5 години след ваксинацията в групата на Menveo и слабо намалява с времето към серогрупата А (таблица 6). Пет години след първичната ваксинация са наблюдавани значително по-високи процентни дялове на лицата с hSBA \geq 1:8 в групата на Menveo, отколкото в контролната група без ваксинация, към всички четири серогрупи.

Таблица 6: Персистирание на имунните отговори приблизително 21 месеца, 3 години и 5 години след ваксинацията с Menveo (възрастта на участниците към момента на ваксинирането е била 11-18 години)

Серогрупа	Момент	Процентен дял на лицата с hSBA \geq 1:8	hSBA GMT
		Menveo	Menveo
A		N=100	N=100
	21 месеца	45 (35; 55)	6,57 (4,77-9,05)
	3 години	38 (28; 48)	5,63 (3,97-7,99)
	5 години	35 (26; 45)	4,43 (3,13-6,26)
C		N=100	N=100
	21 месеца	61 (51; 71)	11 (8,12-15)
	3 години	68 (58; 77)	16 (11-25)
	5 години	64 (54; 73)	14 (8,83-24)
W-135		N=99	N=99
	21 месеца	86 (77; 92)	18 (14-25)
	3 години	85 (76; 91)	31 (21-46)
	5 години	85 (76; 91)	32 (21-47)
Y		N=100	N=100
	21 месеца	71 (61; 80)	14 (10-19)
	3 години	69 (59; 78)	14 (9,68-20)
	5 години	67 (57; 76)	13 (8,8-20)

Приложена е бустер доза Menveo 3 години след първичната ваксинация с Menveo или ACWY-D. И двете групи са показали силен отговор към бустер дозата Menveo един месец след ваксинацията (100% от лицата са имали hSBA \geq 1:8 към всички серогрупи) и този отговор до голяма степен се е задържал през двете години след бустер дозата за серогрупи C, W-135 и Y (от 87% до 100% от лицата са имали hSBA \geq 1:8 към всички серогрупи). Наблюдавано е слабо понижаване в процентния дял на лицата с hSBA \geq 1:8 към серогрупа A, въпреки че процентите се запазват високи (от 77% до 79%). Както се очаква, стойностите на GMT намаляват с времето, но остават между 2 и 8 пъти по-високи от тези преди бустер дозата (таблица 8).

В проучване V59P6E1 една година след ваксинацията процентният дял на получилите Menveo с hSBA \geq 1:8 остава значително по-висок в сравнение с получилите ACWY-PS за серогрупи C, W-135 и Y и подобен в двете проучвани групи за серогрупа A. hSBA GMT за серогрупи W-135 и Y са били по-високи сред лицата, получили Menveo. Пет години след ваксинацията процентният дял на получилите Menveo с hSBA \geq 1:8 остава значително по-висок в сравнение с получилите ACWY-PS за серогрупи C и Y. Наблюдавани са по-високи hSBA GMT за серогрупи W-135 и Y (таблица 7).

Таблица 7: Персистиране на имунните отговори приблизително 12 месеца и 5 години след ваксинацията с Menveo и ACWY-PS (възрастта на участниците към момента на ваксинирането е била 11-18 години)

Серогрупа	Момент	Процентен дял на лицата с hSBA \geq 1:8			hSBA GMT		
		Menveo	ACWY-PS	P-стойност на Menveo спрямо ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	P-стойност на Menveo спрямо ACWY-PS
A		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 месеца	41% (27; 56)	43% (28; 59)	0,73	5,19 (3,34; 8,09)	6,19 (3,96; 9,66)	0,54
	5 години	30% (18; 45)	44% (30; 59)	0,15	5,38 (3,29; 8,78)	7,75 (4,83; 12)	0,24
C		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 месеца	82% (68; 91)	52% (37; 68)	<0,001	29 (15; 57)	17 (8,55; 33)	0,22
	5 години	76% (62; 87)	62% (47; 75)	0,042	21 (12; 37)	20 (12; 35)	0,92
W-135		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 месеца	92% (80; 98)	52% (37; 68)	<0,001	41 (26; 64)	10 (6,41; 16)	<0,001
	5 години	72% (58; 84)	56% (41; 70)	0,093	30 (18; 52)	13 (7,65; 22)	0,012
Y		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 месеца	78% (63; 88)	50% (35; 65)	0,001	34 (20; 57)	9,28 (5,5; 16)	<0,001
	5 години	76% (62; 87)	50% (36; 64)	0,002	30 (18; 49)	8,25 (5,03; 14)	<0,001

Приложена е бустер доза Menveo 5 години след първичната ваксинация с Menveo или ACWY-PS. Седем дни след бустер дозата 98%-100% от лицата, които преди това са получили Menveo, и 73%-84% от лицата, които преди това са получили ACWY-PS, достигат hSBA \geq 1:8 към серогрупи A, C, W-135 и Y. Един месец след ваксинацията процентните дялове на лицата с hSBA \geq 1:8 са съответно 98%-100% и 84%-96%.

Наблюдавано е и значително увеличаване на hSBA GMT към всички серогрупи 7 и 28 дни след бустер дозата (таблица 8).

Таблица 8: Отговор към бустер дозата: отговори чрез бактерицидни антитела към бустер дозата Menveo, приложена 3 или 5 години след първичната ваксинация с Menveo или ACWY-PS при лица на възраст 11-17 години

Серогрупа	Момент	Процентен дял на лицата с hSBA \geq 1:8			hSBA GMT		
		V59P13E1 (3 години след ваксинацията)	V59P6E1 (5 години след ваксинацията)		V59P13E1 (3 години след ваксинацията)	V59P6E1 (5 години след ваксинацията)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
A		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Преди бустер дозата	21% (10; 37)	29% (17; 43)	43% (29; 58)	2,69 (1,68; 4,31)	5,16 (3,46; 7,7)	7,31 (4,94; 11)
	7 дни	-	100% (93; 100)	73% (59; 85)	-	1059 (585; 1917)	45 (25; 80)
	28 дни	100% (92; 100)	98% (89; 100)	94% (83; 99)	326 (215; 494)	819 (514; 1305)	147 (94; 232)
	2 години	79% (63; 90)	-	-	22 (12; 41)	-	-
C		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Преди бустер дозата	55% (39; 70)	78% (63; 88)	61% (46; 75)	16 (8,66; 31)	20 (13; 33)	19 (12; 31)
	7 дни	-	100% (93; 100)	78% (63; 88)	-	1603 (893; 2877)	36 (20; 64)
	28 дни	100% (92; 100)	100% (93; 100)	84% (70; 93)	597 (352; 1014)	1217 (717; 2066)	51 (30; 86)
	2 години	95% (84-99)	-	-	124 (62-250)	-	-
W-135		N=41	N=49	N=49	N=41	N=49	N=49
	Преди бустер дозата	88% (74; 96)	73% (59; 85)	55% (40; 69)	37 (21; 65)	29 (17; 49)	12 (7,02; 19)
	7 дни	-	100% (93; 100)	84% (70; 93)	-	1685 (1042; 2725)	34 (21; 54)
	28 дни	100% (91; 100)	100% (93; 100)	92% (80; 98)	673 (398; 1137)	1644 (1090; 2481)	47 (32; 71)
	2 години	100% (91; 100)	-	-	93 (58; 148)	-	-
Y		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Преди бустер дозата	74% (58; 86)	78% (63; 88)	51% (36; 66)	14 (8,15; 26)	28 (18; 45)	7,8 (4,91; 12)

Серогрупа	Момент	Процентен дял на лицата с hSBA ≥ 1:8			hSBA GMT		
		V59P13E1 (3 години след ваксинацията)	V59P6E1 (5 години след ваксинацията)		V59P13E1 (3 години след ваксинацията)	V59P6E1 (5 години след ваксинацията)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
	7 дни	-	98% (89; 100)	76% (61; 87)	-	2561 (1526; 4298)	21 (13; 35)
	28 дни	100% (92; 100)	100% (93; 100)	96% (86; 100)	532 (300; 942)	2092 (1340; 3268)	63 (41; 98)
	2 години	95% (84; 99)	-	-	55 (30; 101)	-	-

Имуногенност при възрастни

В основното изпитване за имуногенност V59P13 имунните отговори към Menveo са оценени при възрастни между 19 и 55 години. Резултатите са представени в таблица 9. В подгрупата участници на възраст 19-55 години, които са били серонегативни на изходно ниво, процентът участници, постигнали hSBA ≥ 1:8 след доза Menveo, е, както следва: серогрупа А 67% (582/875); серогрупа С 71% (401/563); серогрупа W-135 82% (131/160); серогрупа Y 66% (173/263).

Таблица 9: Отговори със серумни бактерицидни антитела един месец след ваксинация с Menveo при участници на възраст 19-55 години

Серогрупа	N	GMT (95% CI)	hSBA ≥ 1:8 (95% CI)
A	963	31 (27, 36)	69% (66, 72)
C	902	50 (43, 59)	80% (77, 83)
W-135	484	111 (93, 132)	94% (91, 96)
Y	503	44 (37, 52)	79% (76, 83)

В проучване V59P6E1 е оценено началото на имунния отговор след първична ваксинация с Menveo при здрави лица на възраст от 18 до 22 години. Седем дни след ваксинацията 64% от лицата са достигнали hSBA ≥ 1:8 към серогрупа А, а от 88% до 90% от лицата са имали бактерицидни антитела към серогрупи С, W-135 и Y. Един месец след ваксинацията от 92% до 98% от лицата са имали hSBA ≥ 1:8 към серогрупи А, С, W-135 и Y. Наблюдаван е силен имунен отговор, измерен чрез hSBA GMT, към всички серогрупи 7 дни (GMT от 34 до 70) и 28 дни (GMT от 79 до 127) след ваксинация с една доза.

Имуногенност при по-възрастни

Сравнителната имуногенност на Menveo спрямо ACWY-PS е оценена при участници на възраст 56-65 години в проучването V59P17. Процентът на участниците с hSBA ≥ 1:8 е не по-нисък спрямо ACWY-PS за всички четири серогрупи и статистически по-висок за серогрупи А и Y (таблица 10).

Таблица 10: Имуногенност на една доза Menveo или ACWY-PS при лица на възраст 56-65 години, измерена един месец след ваксинацията

Серогрупа	Menveo hSBA \geq 1:8 (95% CI)	ACWY-PS hSBA \geq 1:8 (95% CI)
A	N=83	N=41
	87% (78, 93)	63% (47, 78)
C	N=84	N=41
	90% (82, 96)	83% (68, 93)
W-135	N=82	N=39
	94% (86, 98)	95% (83, 99)
Y	N=84	N=41
	88% (79, 94)	68% (52, 82)

Налични данни при деца на възраст от 2 до 23 месеца

Имуногенността на Menveo при деца на възраст от 2 до 23 месеца е оценена в няколко проучвания. Въпреки че висок процент участници са постигнали hSBA титър над 1:8 след 4-дозова серия от Menveo, в проучвания на 2-дозови серии и на единична доза този процент е по-нисък, Menveo е сравнен с друга менингококова ваксина само в едно основно проучване, в което Menveo не показва отговор най-малко еквивалентен на конюгатна моновалентна ваксина срещу менингококи серотип C (след единична доза при пациенти на възраст 12 месеца). Наличните понастоящем данни не са достатъчни, за да се установи ефикасността на Menveo при деца на възраст под 2 години. За информация относно употреба в педиатрията вижте точка 4.2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните изпитвания за токсичност при многократно прилагане и токсичност по отношение на репродукцията и развитието.

При лабораторни животни не са наблюдавани нежелани реакции при ваксинирани зайци майки или при тяхното потомство до ден 29 след раждането включително. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при женски зайци, на които е прилагана Menveo преди чифтосването или по време на бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Праха

Захароза
Калиев дихидрогенфосфат

Разтвор

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти освен споменатите в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След разтваряне лекарственият продукт трябва да се приложи незабавно. Доказана е обаче химическа и физическа стабилност след разтваряне в продължение на 8 часа при температура под 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.
Флаконите трябва да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.
За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Праха във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума с флуорополимерно покритие) и разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума).

Опаковка с една доза (2 флакона) или 5 дози (10 флакона).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Menveo трябва да се приготви за прилагане чрез разтваряне на праха (във флакона) с разтвора (във флакона).

Съдържанието на двата различни флакона (прах MenA и разтвор MenCWY) трябва да се смеси преди ваксинацията, което дава една доза от 0,5 ml.

Съставките на ваксината трябва да се проверят визуално преди и след разтварянето.

Със спринцовка и подходяща игла (21G с дължина 40mm или 21G с дължина 1 ½ инча) изтеглете цялото съдържание на флакона с разтвор и го инжектирайте във флакона с прах за разтваряне на MenA конюгатния компонент.

Обърнете и енергично разклатете флакона, след което изтеглете 0,5 ml от приготвения продукт. Моля забележете, че е нормално малко количество от течността да остане във флакона след изтеглянето на дозата.

След разтварянето ваксината представлява бистър, безцветен до светложълт разтвор без видими чужди частици. Ако се наблюдават каквито и да е чужди частици и/или промяна на външния вид, ваксината трябва да се изхвърли.

Преди инжектиране иглата трябва да се замени с друга, подходяща за прилагане на ваксината. Уверете се, че няма въздушни мехурчета в спринцовката преди инжектирането на ваксината.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GSK Vaccines S.r.l.
Via Fiorentina 1
53100 Siena, Италия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/614/002
EU/1/10/614/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.
Дата на последно подновяване: 04 декември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23/01/2020

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.