

Produktresumé (SPC): Denna text är avsedd för vårdpersonal.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Menveo pulver och lösning till injektionsvätska, lösning
Vaccin mot grupp A-, C-, W-135- och Y-meningokockinfektion, konjugerat

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dos (0,5 ml av det rekonstituerade vaccinet) innehåller:

(Ursprungligen i pulvret)

- Meningokockgrupp A oligosackarid 10 mikrogram
Konjugerat till *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ protein mellan 16,7 och 33,3 mikrogram

(Ursprungligen i vätskan)

- Meningokockgrupp C oligosackarid 5 mikrogram
Konjugerat till *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ protein mellan 7,1 och 12,5 mikrogram
- Meningokockgrupp W-135 oligosackarid 5 mikrogram
Konjugerat till *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ protein mellan 3,3 och 8,3 mikrogram
- Meningokockgrupp Y oligosackarid 5 mikrogram
Konjugerat till *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ protein mellan 5,6 och 10,0 mikrogram

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver och lösning till injektionsvätska, lösning (pulver och injektionsvätska, lösning).

Pulvret är en vit till gulvit kaka.
Vätskan är en färglös, klar lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Menveo är indicerat för aktiv immunisering av barn (från 2 år), ungdomar och vuxna med risk för exposition för *Neisseria meningitidis* serogrupp A, C, W-135 samt Y, för förebyggande av invasiv sjukdom. Användning av detta vaccin ska ske i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Barn (från 2 år), ungdomar och vuxna

Menveo ska ges som en engångsdos (0,5 ml). För att garantera optimal nivå av antikroppar mot samtliga serogrunder i vaccinet ska det primära vaccinationsschemat med Menveo slutföras en månad före risk för exponering mot *Neisseria meningitidis* grupp A, C, W-135 och Y. Bakteriedödande antikroppar (hSBA \geq 1:8) observerades hos minst 64 % av försökspersonerna en vecka efter vaccinationen (se avsnitt 5.1 för uppgifter om immunogenicitet för enskilda serogrunder).

Äldre

Det finns begränsade data för individer mellan 56 och 65 år, och det finns inga data för individer äldre än 65 år.

Boostervaccination

Data finns för långvarigt kvarvarande antikropps nivåer i upp till 5 år efter vaccination med Menveo (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Menveo kan ges som boosterdos till patienter som tidigare har fått en primär vaccination med Menveo, annat konjugerat meningokockvaccin eller okonjugerat polysackaridvaccin. Behovet av och tidpunkten för eventuell boosterdos hos patienter som tidigare har vaccinerats med Menveo bestäms utifrån nationella rekommendationer.

Pediatrik population (under 2 år)

Säkerhet och effekt för Menveo för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Menveo ges via intramuskulär injektion, helst i deltoideusmuskeln. Det får inte ges intravaskulärt, subkutant eller intradermalt.

Olika injiceringsställen måste väljas om man administrerar mer än ett vaccin vid samma tillfälle.

Anvisningar om iordningställande och beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller difteritoxoid (CRM₁₉₇), eller en livshotande reaktion efter tidigare administrering av ett vaccin innehållande liknande komponenter (se avsnitt 4.4).

Som med andra vacciner, ska administrering av Menveo skjutas upp för individer som lider av en akut svår febersjukdom. En obetydlig infektion är inte en kontraindikation.

4.4 Varningar och försiktighet

Före administrering av något vaccin, måste personen som ansvarar för administreringen vidta alla kända försiktighetsåtgärder för att förhindra allergiska eller andra reaktioner inklusive en noggrann medicinsk anamnes och aktuell hälsostatus. Precis som med alla andra injicerbara vacciner ska man alltid ha lämplig medicinsk behandling samt övervakning tillgängliga i händelse av sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterade reaktioner kan förekomma i samband med vaccination som en psykogen reaktion på nålsticket (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Det är viktigt att rutiner finns för att undvika skador på grund av svimning.

Menveo får under inga omständigheter ges intravaskulärt.

Menveo skyddar inte mot infektioner orsakade av andra serogrupper av *N. meningitidis* som inte finns i vaccinet.

Precis som med andra vacciner, uppnås eventuellt inte ett skyddande immunsvaret hos alla vaccinerade personer (se avsnitt 5.1).

Studier med Menveo har visat avtagande nivåer av baktericida antikroppstitrar i serum mot serogrupp A vid användning av humant komplement i testet (hSBA) (se avsnitt 5.1). Den kliniska relevansen av sänkningen av hSBA serogrupp A antikroppstitrar är okänd. Om en person väntas löpa särskild risk för exponering för Men A och har fått en dos Menveo mer än cirka ett år tidigare, kan man överväga att administrera en boosterdos.

Det finns inga data för vaccinets användbarhet som profylax efter exponering.

För immunkomprimerade personer leder vaccinering eventuellt inte till ett tillräckligt, skyddande antikroppssvar. Även om humant immunbristvirus (HIV) infektion inte är en kontraindikation, har Menveo inte utvärderats specifikt hos immunkomprimerade individer. Personer med komplementfaktorbrist och individer med funktionell eller anatomisk aspleni uppnår eventuellt inte immunrespons efter vaccinering med vaccin mot grupp A-, C-, W-135- och Y- meningokockinfektion, konjugerat.

Personer med familjär komplementfaktorbrist (t.ex. C3- eller C5-brist) och personer som får behandling som hämmar aktivering av terminalt komplement (t.ex. ekulizumab) har en kvarstående ökad risk för invasiv sjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* grupp A, C, W-135 och Y även om de utvecklar antikroppar efter vaccination med Menveo.

Menveo har inte utvärderats för personer med trombocytopeni, blödningssjukdomar eller som får antikoagulerande terapi p.g.a. risken för hematom. Förhållandet risk/nytta för personer med risk för hematom efter intramuskulär injicering måste utvärderas av hälso- och sjukvårdspersonal.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Menveo kan ges samtidigt med något av följande vacciner: monovalent och kombinerat vaccin mot hepatit A och B, gula febern, tyfoidfieber (Vi polysackarid), japansk encefalit, rabies samt meningokock grupp B-vaccin (Bexsero).

Hos ungdomar (i åldern 11 till 18 år) har Menveo utvärderats i två studier med samtidig administrering av antingen vaccin mot stelkramp, difteri (reducerat) och kikhosta, acellulärt, adsorberat (Tdap) enbart, eller med vaccin mot Tdap och vaccin mot humant papillomvirus, kvadivalent (typ 6, 11, 16 och 18), rekombinant (HPV), båda vilka stödjer samtidig administrering av vaccinen.

Det fanns inga bevis för ökad frekvens av reaktogenicitet eller ändringar i säkerhetsprofilen för vaccinerna i någondera studie. Antikroppssvaren till Menveo och komponenterna i vaccinet för difteri, tetanus eller HPV påverkades inte negativt av samtidig administrering.

Vid administrering av Menveo en månad efter Tdap gav detta en statistiskt signifikant lägre serorespons för serogrupp W-135. Eftersom det inte direkt påverkade seroprotektionsfrekvensen, är de kliniska konsekvenserna för närvarande okända. Det finns tecken på visst undertryckande av antikropsresponsen för två av de tre pertussisantigenerna. Den kliniska relevansen för denna observation är okänd. Efter vaccinering hade mer än 97 % av individerna mätbara pertussistitrar för alla tre pertussisantigener.

För barn i åldern 2 till 10 år finns inga data tillgängliga för utvärdering av säkerhet och immunogenicitet för andra vacciner för barn när de administreras samtidigt med Menveo.

Samtidig administrering av Menveo och andra vacciner än de som nämns ovan har inte studerats. Samtidigt administrerade vacciner ska alltid ges på olika injektionsställen, och helst kontralateralt. Man bör kontrollera om biverkningarna eventuellt kan intensifieras vid samtidig administrering.

Om en vaccinerad person undergår immunsuppressiv behandling, kan det immunologiska svaret bli mindre.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns otillräckligt med data gällande exponering vid graviditet.

I icke-kliniska studier, har Menveo inte visat några direkta eller indirekta skadliga effekter med hänsyn till graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Med tanke på hur allvarligt det är med en invasiv meningokockinfektion orsakad av *Neisseria meningitidis* serogrupp A, C, W-135 och Y, ska graviditet inte utesluta vaccinering om risken för exposition är klart definierad.

Även om det finns otillräckligt med kliniska data för användning av Menveo vid amning, är det inte troligt att antikroppar som utsöndrats i mjölk är skadliga om de sväljs av det ammade barnet. Därför kan Menveo ges vid amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har gjorts på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Yrsel har i mycket sällsynta fall rapporterats efter vaccinering. Detta kan tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Inom varje frekvensgrupp, visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras som följer:

Mycket vanliga:	($\geq 1/10$)
Vanliga:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga:	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta:	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Mycket sällsynta:	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	

Biverkningar från kliniska prövningar

Barn i åldern 2 till 10 år

Totalt 3 464 försökspersoner i åldern 2 till 10 år exponerades för Menveo i avslutade kliniska prövningar. Säkerhetsprofilen för Menveo hos barn i åldern 2 till 10 år är baserat på data från fyra kliniska prövningar i vilka 3 181 försökspersoner fick Menveo.

De vanligaste biverkningarna under de kliniska prövningarna varade i en till två dagar och var inte svåra. Dessa biverkningar var:

Metabolism och nutrition:

Vanliga: ätstörningar

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: sömnhet, huvudvärk

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående, kräkningar, diarré

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: myalgi, artralgi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mycket vanliga: irritabilitet, sjukdomskänsla, smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället (≤ 50 mm), induration vid injektionsstället (≤ 50 mm)

Vanliga: erytem vid injektionsstället (> 50 mm), induration vid injektionsstället (> 50 mm), frossa, feber ≥ 38 °C

Mindre vanliga: klåda vid injektionsstället

Individer i åldern 11 till 65 år

Säkerhetsprofilen för Menveo hos ungdomar och vuxna är baserat på data från fem randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar med 6 401 deltagare (mellan 11 och 65 år) som fick Menveo. Bland de som fick Menveo var 58,9 %, 16,4 %, 21,3 % respektive 3,4 % i åldersgrupperna 11-18 år, 19-34 år, 35-55 år samt 56-65 år. De två primära säkerhetsstudierna var randomiserade prövningar med aktiva kontroller som hade deltagare i åldrarna 11 till 55 år (N=2 663) respektive 19 till 55 år (N=1 606).

Frekvensen och svårighetsgraden på lokala, systemiska eller andra reaktioner var i allmänhet likartade i alla Menveo-grupper i alla studier och inom åldersgrupperna för ungdomar och vuxna. Profilen för reaktogenicitet och frekvensen av negativa händelser bland individerna i åldergruppen 56-65 år som fick Menveo (N=216) liknade den som observerades hos de som fick Menveo i åldersgruppen 11-55 år.

De vanligaste lokala och systemiska biverkningarna som observerades i de kliniska prövningarna var smärta vid injektionsstället samt huvudvärk.

Nedanstående lista visar de biverkningar som rapporterades i tre pivotala och två stödjande kliniska prövningar, ordnade efter organsystem. De vanligaste biverkningarna som rapporterades vid de kliniska prövningarna varade en eller två dagar och var normalt inte svåra.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: yrsel

Mag-tarmkanalen:

Mycket vanliga: illamående

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: utslag

Muskuloskeletal systemet och bindväv:

Mycket vanliga: myalgi

Vanliga: artralgi

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

Mycket vanliga: smärta vid injiceringsstället, erytem vid injiceringsstället (≤ 50 mm), induration vid injiceringsstället (≤ 50 mm), sjukdomskänsla

Vanliga: erytem vid injiceringsstället (> 50 mm), induration vid injiceringsstället (> 50 mm), feber ≥ 38 °C, frossa

Mindre vanliga: klåda vid injiceringsstället

I åldersgruppen ungdomar, var säkerheten och toleransen för vaccinet gynnsamt relativt Tdap, och ändrades inte i någon högre grad med samtidig eller efterföljande administrering av andra vacciner.

Erfarenheter från användning efter marknadsintroduktionen (samtliga åldersgrupper)

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: överkänslighet inklusive anafylax

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: tonisk kramp, feberkramp, synkope

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens: yrsel

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: cellulit vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, inklusive omfattande svullnad i den lem där injektionen givits.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Vaccin mot meningokockinfektioner, ATC-kod: J07AH08.

Immunogenicitet

Effekten av Menveo har härletts genom mätning av produktionen av serogruppspecifika antikapsulära antikroppar med bakteriedödande aktivitet. Den baktericida aktiviteten i serum (SBA) mättes med användning av humanserum som källan för det exogena komplementet (hSBA). hSBA var det ursprungliga korrelatet för skydd mot meningokocksjukdomen.

Immunogeniciteten utvärderades i randomiserade, multicenter, aktivt kontrollerade kliniska studier som inkluderade barn (i åldern 2–10 år) ungdomar (i åldern 11–18 år), vuxna (i åldern 19–55 år) samt äldre vuxna (i åldern 56–65 år).

Immunogenicitet hos barn i åldern 2 till 10 år

I den pivotala studien V59P20 jämfördes immunogeniciteten för Menveo med ACWY-D; 1 170 barn vaccinerades med Menveo och 1 161 fick jämförelsevaccinet i per protokoll-populationerna. I två stödjande studier V59P8 och V59P10 jämfördes immunogeniciteten för Menveo med ACWY-PS.

I den pivotala, observatörsblinda studien V59P20, i vilken deltagarna stratifierades efter ålder (2 till 5 år och 6 till 10 år), jämfördes immunogeniciteten för en singeldos Menveo en månad efter vaccination med singeldosen av ACWY-D. Immunogenicitetsresultaten en månad efter vaccination med Menveo bland försökspersoner i åldern 2–5 år och 6–10 år sammanfattas nedan i tabell 1.

Tabell 1: Baktericid antikroppsrespons i serum efter Menveo en månad efter vaccinering bland individer i åldern 2–5 år och 6–10 år

Serogrupp	2–5 år	6–10 år
-----------	--------	---------

	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)
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)

I en annan randomiserad, observatörsblind studie (V59P8) immuniserades barn i USA med en singeldos av antingen Menveo (N=284) eller ACWY-PS (N=285). Hos barnen i åldern 2-10 år liksom i vardera åldersgruppen (2-5 och 6-10 år) var immunresponsen mätt som andel personer med serorespons, hSBA \geq 1:8 och GMT var inte endast icke-underlägsen jämförelsevaccinet ACWY-PS, utan alla var statistiskt högre än jämförelsevaccinet för alla serogrupper och alla immunmätningar en månad efter vaccination. Ett år efter vaccination fortsatte Menveo att vara statistiskt högre än ACWY-PS för serogrupperna A, W-135 och Y, mätt som andel försökspersoner med hSBA \geq 1:8 och GMT. Menveo var icke-underlägset vid dessa endpoints för serogrupp C (Tabell 2). Den kliniska relevansen för högre immunresponser efter vaccination är inte känd.

Tabell 2. Immunogenicitet för en dos Menveo eller ACWY-PS hos försökspersoner i åldern 2-10 år, mätt en månad och tolv månader efter vaccinering.

Serogrupp	1 månad efter vaccinering				12 månader efter vaccinering			
	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)		hSBA GMT (95 % KI)		hSBA \geq 1:8 (95 % KI)		hSBA GMT (95 % KI)	
	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;	77 % (71, 82)	32 % (26, 38)	27 (22, 33)	5,29 (4,34;

				14)				6,45)
--	--	--	--	-----	--	--	--	-------

I en randomiserad, observatörsblind studie (V59P10) utförd i Argentina immuniserades barn med en singeldos av antingen Menveo (N=949) eller ACWY-PS (N=551). Immunogenicitet utvärderades i en undergrupp med 150 försökspersoner i vardera vaccingruppen. Immunresponsen som observerades hos barnen i åldern 10 år var liknande den som observerades i V59P8-studien ovan: immunresponsen för Menveo en månad efter vaccinering, uppmätt som andel av försökspersoner med serorespons, hSBA \geq 1:8 och GMT, var icke underlägsen ACWY-PS.

En randomiserad, observatörsblind studie utfördes på barn i åldern 12-59 månader i Finland och Polen (V59P7). Totalt 199 försökspersoner i åldern 2-5 år ingick i immunogenicitets-populationen per protokoll som fick Menveo och 81 försökspersoner i åldern 3-5 år ingick i ACWY-PS-gruppen.

En månad efter första vaccineringen var andelen försökspersoner med hSBA \geq 1:8 genomgående högre i Menveo-gruppen för alla fyra serogrupperna (63 % vs 39 %, 46 % vs 39 %, 78 % vs 59 % och 65 % vs 57 % för Menveo jämfört med ACWY-PS för serogrupp A, C, W-135 och Y).

I en randomiserad observatörsblind studie (V59_57) som utfördes i USA jämfördes immunogeniciteten för en serie om två doser med en engångsdos av Menveo hos barn i åldern 2 till 5 år och 6 till 10 år (N=715). Vid baslinjen var andelen personer med hSBA \geq 1:8 i båda åldersgrupperna 1 %-5 % för serogrupp A, 13 %-28 % för serogrupp C, 42 %-64 % för serogrupp W-135 och 6 %-19 % för serogrupp Y. En månad efter den sista vaccinationen var andelen personer med hSBA \geq 1:8 i gruppen som fick två doser och i gruppen som fick en engångsdos i båda åldersgrupperna: 90 %-95 % vs 76 %-80 % för serogrupp A, 98 %-99 % vs 76 %-87 % för serogrupp C, 99 % vs 93 %-96 % för serogrupp W-135 och 96 % vs 65 %-69 % för serogrupp Y. GMT var högre i gruppen som fick två doser än i gruppen som fick en engångsdos en månad efter vaccination i båda åldersgrupper. Denna skillnad var dock mindre uttalad i den äldre åldersgruppen. Ett år efter den sista vaccinationen var andelen personer med hSBA \geq 1:8 efter serien om två doser såväl som engångsdosen lägre än vid en månad efter vaccination (30 % efter serien om två doser, 11 %-20 % efter engångsdosen för serogrupp A, 61 %-81 % och 41 %-55 % för serogrupp C, 92 %-94 % och 90 %-91 % för serogrupp W-135, 67 %-75 % och 57 %-65 % för serogrupp Y). Skillnaderna mellan hSBA GMT i grupperna som fick två doser och engångsdos ett år efter vaccinationen var mindre än de som sågs en månad efter vaccinationen.

De kliniska fördelarna med en vaccinationsserie om två doser hos barn i åldern 2 till 10 år är inte kända.

Kvarvarande immunrespons och boosterrespons hos barn i åldern 2 till 10 år

Kvarvarande antikroppar 5 år efter den primära vaccinationen utvärderades i studie V59P20E1. Detta var en förlängning av studie V59P20. Kvarvarande antikroppar observerades mot serogrupperna C, W-135 och Y, där procentandelen individer med hSBA \geq 1:8 var 32 % och 56 % mot serogrupp C hos individer i åldern 2-5 och 6-10 år, 74 % och 80 % mot serogrupp W-135 och 48 % och 53 % mot serogrupp Y. GMT var 6,5 och 12 för serogrupp C, 19 och 26 för serogrupp W-135 och 8,13 och 10 för serogrupp Y. För serogrupp A hade 14 % och 22 % av individerna i åldern 2-5 och 6-10 år hSBA \geq 1:8 (GMT 2,95 och 3,73).

Barnen fick också en boosterdos Menveo 5 år efter en grundvaccination med en engångsdos. Samtliga individer i båda åldersgrupperna hade hSBA \geq 1:8 för samtliga serogrupper, med antikropptitrar som var flerfald högre än de som sågs efter den primära vaccinationen (Tabell 3).

Tabell 3: Kvarvarande immunrespons 5 år efter grundvaccination med Menveo samt immunrespons 1 månad efter en boosterdos hos individer i åldern 2-5 år och 6-10 år vid tidpunkten för grundvaccinationen

Serogrupp	2-5 år	6-10 år
-----------	--------	---------

	Kvarvarande efter 5 år		1 månad efter booster		Kvarvarande efter 5 år		1 månad efter booster	
	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)
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=46	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)

Immunogenicitet hos individer i åldern 11 år och äldre

I den pivotala studien (V59P13) fick ungdomar eller vuxna antingen en dos av Menveo (N=2 649) eller komparatorvaccin ACWY-D (N=875). Sera utvanns både före vaccinering och en månad efter vaccinering.

I en annan studie (V59P6) som utfördes på 524 ungdomar, jämfördes immunogeniciteten för Menveo med den för ACWY-PS.

Immunogenicitet hos ungdomar

För gruppen med individer 11-18 år i den pivotala studien, V59P13, jämfördes immunogeniciteten efter en engångsdos av Menveo en månad efter vaccineringen med ACWY-D. Resultaten för immunogenicitet en månad efter Menveo är sammanställda i Tabell 4.

Tabell 4: Baktericid antikropsrespons i serum efter Menveo en månad efter vaccinering bland individer 11-18 år

Serogrupp	N	GMT (95% KI)	hSBA > 1:8 (95% KI)
A	1 075	29 (24, 35)	75 % (73, 78)
C	1 396	50 (39, 65)	85 % (83, 87)
W-135	1 024	87 (74, 102)	96 % (95, 97)
Y	1 036	51 (42, 61)	88 % (85, 90)

I undergruppen av individer 11-18 år som i utgångsläget var seronegativa (hSBA <1:4), var andelen som

uppnådde en hSBA $\geq 1:8$ efter en dos av Menveo som följer: serogrupp A 75 % (780/1 039); serogrupp C 80 % (735/923); serogrupp W-135 94 % (570/609); serogrupp Y 81 % (510/630).

I non-inferiority-studien, V59P6, utvärderades immunogeniciteten bland ungdomar 11-17 år som randomiserades att få antingen Menveo eller ACWY PS. Menveo uppnådde non inferiority jämfört med ACWY PS vaccin för alla fyra serogrupper (A, C, W-135 och Y) grundat på serorespons, andel som uppnådde hSBA $\geq 1:8$, och GMT.

Tabell 5. Immunogenicitet för en dos Menveo eller ACWY-PS hos ungdomar, mätt en månad efter vaccinering.

Serogrupp	hSBA $\geq 1:8$ (95 % KI)		hSBAGMT (95 % KI)	
	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)

Ett år efter vaccinering för samma individer, hade en större del av individerna som var vaccinerade med Menveo, jämfört med ACWY PS, hSBA $\geq 1:8$ för serogrupperna C, W-135, och Y, med jämförbara nivåer för serogrupp A. Liknande resultat observerades vid jämförelse av hSBA GMT.

Kvarvarande immunrespons och boosterrespons hos ungdomar

I studien V59P13E1 utvärderades kvarvarande immunrespons mot serogrupperna A, C, W-135 och Y vid 21 månader, 3 år och 5 år efter den primära vaccineringen bland försökspersoner som var mellan 11 och 18 år vid tidpunkten för vaccineringen. Procentandelen patienter med hSBA $\geq 1:8$ förblev konstant mot serogrupperna C, W-135 och Y från 21 månader till 5 år efter vaccineringen i Menveo-gruppen och minskade något med tiden mot serogrupp A (tabell 6). Fem år efter den primära vaccinering fanns en betydligt högre procentandel patienter med hSBA $\geq 1:8$ i Menveo-gruppen än i kontrollgruppen med ovaccinerade försökspersoner mot samtliga fyra serogrupper.

Tabell 6: Kvarvarande immunrespons ca 21 månader, 3 år och 5 år efter vaccinering med Menveo (försökspersonerna var 11-18 år gamla vid tidpunkten för vaccineringen)

Serogrupp	Tidpunkt	Procentandel försökspersoner med hSBA $\geq 1:8$	hSBA GMT
		Menveo	Menveo
A		N=100	N=100
	21 månader	45	6,57 (4,77-9,05)

		(35, 55)	
	3 år	38 (28, 8)	5,63 (3,97-7,99)
	5 år	35 (26, 45)	4,43 (3,13-6,26)
C		N=100	N=100
	21 månader	61 (51, 71)	11 (8,12-15)
	3 år	68 (58, 77)	16 (11-25)
	5 år	64 (54, 73)	14 (8,83-24)
W-135		N=99	N=99
	21 månader	86 (77, 92)	18 (14-25)
	3 år	85 (76, 91)	31 (21, 46)
	5 år	85 (76, 91)	32 (21, 47)
Y		N=100	N=100
	21 månader	71 (61, 80)	14 (10-19)
	3 år	69 (59, 78)	14 (9,68 20)
	5 år	67 (57, 76)	13 (8,8-20)

En boosterdos Menveo administrerades 3 år efter den primära vaccineringen med Menveo eller ACWY-D. Båda grupperna visade en kraftfull respons på booster dosen av Menveo en månad efter vaccineringen (100 % av försökspersonerna hade hSBA \geq 1:8 för samtliga serogrupper) och denna respons kvarstod i stor utsträckning 2 år efter booster dosen för serogrupperna C, W-135 och Y (med 87 % till 100 % av försökspersonerna med hSBA \geq 1:8 för samtliga serogrupper). En liten minskning av procentandelen försökspatienter med hSBA \geq 1:8 mot serogrupp A observerades, men procentandelen var fortfarande hög (77 % till 79 %). GMT minskade med tiden som förväntat men låg kvar på mellan två och åtta gånger högre värden än innan booster dosen gavs (tabell 8).

I studien V59P6E1 var procentandelen Menveo mottagare med hSBA \geq 1:8 ett år efter vaccineringen fortsatt betydligt högre jämfört med ACWY PS mottagare för serogrupperna C, W-135 och Y, och likvärdig mellan de båda studiegrupperna för serogrupp A. hSBA GMT för serogrupperna W-135 och Y var högre bland Menveo mottagarna. Fem år efter vaccineringen var procentandelen Menveo mottagare med hSBA \geq 1:8 fortsatt betydligt högre jämfört med ACWY PS mottagare för serogrupperna C och Y. Högre hSBA GMT observerades för serogrupperna W-135 och Y (tabell 7).

Tabell 7: Kvarvarande immunrespons ca 12 månader och 5 år efter vaccinering med Menveo och ACWY-PS (försökspersonerna var 11-18 år gamla vid tidpunkten för vaccineringen)

Serogrupp	Tidpunkt		hSBA GMT
-----------	----------	--	----------

		Procentandel försökspersoner med hSBA \geq 1:8					
		Menveo	ACWY-PS	P-värde Menveo mot ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	P-värde Menveo mot ACWY-PS
A		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 månader	41 % (27, 56)	43 % (28, 59)	0,73	5,19 (3,34, 8,09)	6,19 (3,96, 9,66)	0,54
	5 år	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 månader	82 % (68, 91)	52 % (37, 68)	<0,001	29 (15,57)	17 (8,55, 33)	0,22
	5 år	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 månader	92 % (80, 98)	52 % (37, 68)	<0,001	41 (26, 64)	10 (6,41, 15)	<0,001
	5 år	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 månader	78 %	50 % (35,65)	0,001	34 (20, 57)	9,28 (5,5, 16)	<0,001
	5 år	76 % (62, 87)	50 % (36, 64)	0,002	30 (18, 49)	8,25 (5,03, 14)	<0,001

En boosterdos Menveo administrerades 5 år efter den primära vaccineringen med Menveo eller ACWY PS. Sju dagar efter boosterdoserna uppnådde 98 %-100 % av de försökspersoner som tidigare fått Menveo och 73 %-84 % av de försökspersoner som tidigare fått ACWY PS hSBA \geq 1:8 mot serogrupperna A, C, W-135 och Y. En månad efter vaccineringen var procentandelen försökspersoner med hSBA \geq 1:8 98 %-100 % respektive 84 %-96 %.

En betydande ökning av hSBA GMT mot samtliga fyra serogrupper observerades också vid 7 och 28 dagar efter boosterdoserna (tabell 8).

Tabell 8: Respons på boosterdos: bakteriedödande antikroppsrespons på boosterdos av Menveo som administrerades 3 eller 5 år efter den primära vaccineringen med Menveo eller ACWY-PS hos försökspersoner i åldern 11-17 år

Serogrupp	Tidpunkt	Procentandel försökspersoner med hSBA \geq 1:8			hSBA GMT		
		V59P13E1 (3 år efter vaccinering)	V59P6E1 (5 år efter vaccinering)		V59P13E1 (3 år efter vaccinering)	V59P6E1 (5 år efter vaccinering)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
A		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
		21 %	29 %	43 %	2,69	5,16	7,31

	Före boosterdos	(10, 37)	(17, 43)	(29, 58)	(1,68, 4,31)	(3,46, 7,7)	(4,94, 11)
	7 dagar	-	100 % (93, 100)	73 % (59, 85)	-	1059 (585, 1917)	45 (25, 80)
	28 dagar	100 % (92, 100)	98 % (89, 100)	94 % (83, 99)	326 (215, 494)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)
	2 år	79 % (63, 90)	-	-	22 (12, 41)	-	-
C		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Före boosterdos	55 % (39, 70)	78 % (63, 88)	61 % (46, 75)	16 (8,66, 31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 dagar	-	100 % (93, 100)	78 % (63, 88)	-	1603 (893, 2877)	36 (20, 64)
	28 dagar	100 % (92, 100)	100 % (93, 100)	84 % (70, 93)	597 (352, 1014)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)
	2 år	95 % (84-99)	-	-	124 (62-250)	-	-
W-135		N=41	N=49	N=49	N=41	N=49	N=49
	Före boosterdos	88 % (74, 96)	73 % (59, 85)	55 % (40, 69)	37 % (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7,02, 19)
	7 dagar	-	100 % (93, 100)	84 % (70, 93)	-	1685 (1042, 2725)	34 (21, 54)
	28 dagar	100 % (91, 100)	100 % (93, 100)	92 % (80, 98)	673 (398, 1137)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 år	100 % (91, 100)	-	-	93 (58, 148)	-	-
Y		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Före boosterdos	74 % (58, 86)	78 % (63, 88)	51 % (36, 66)	14 (8,15, 26)	28 (18, 45)	7,8 (4,91, 12)
	7 dagar	-	98 % (89, 100)	76 % (61, 87)	-	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 dagar	100 % (92, 100)	100 % (93, 100)	96 % (86, 100)	532 (300, 942)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 år	95 % (84, 99)	-	-	55 (30, 101)	-	-

Immunogenicitet hos vuxna

I den pivotala immunogenicitetsstudien, V59P13, utvärderades immunresponsen för Menveo bland vuxna mellan 19 och 55 år. Resultaten visas i Tabell 8. I undergruppen av individer 19-55 år som i utgångsläget var seronegativa, var andelen som uppnådde hSBA \geq 1:8 efter en dos av Menveo som följer: serogrupp A 67 % (582/875); serogrupp C 71 % (401/563); serogrupp W-135 82 % (131/160); serogrupp Y 66 % (173/263).

Tabell 9: Baktericid antikroppsrespons i serum (hSBA) efter Menveo en månad efter vaccinering bland individer 19-55 år

Serogrupp	N	GMT (95 % KI)	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)
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)

Aktiveringen av immunrespons efter den primära vaccineringen med Menveo hos friska försökspersoner i åldern 18 till 22 år utvärderades i studien V59P6E1. Sju dagar efter vaccineringen uppnådde 64 % av försökspersonerna hSBA \geq 1:8 mot serogrupp A och 88 % till 90 % av försökspersonerna hade bakteriedödande antikroppar mot serogrupperna C, W-135 och Y. En månad efter vaccineringen hade 92 % till 98 % av försökspersonerna hSBA \geq 1:8 mot serogrupperna A, C, W-135 och Y. En kraftfull immunrespons uppmätt som hSBA GMT mot samtliga serogrupper observerades också 7 dagar (GMT 34 till 70) och 28 dagar (GMT 79 till 127) efter vaccinering med en engångsdos.

Immunogenicitet hos äldre vuxna

Den komparativa immunogeniciteten för Menveo mot ACWY-PS utvärderades för individer i gruppen 56-65 år, i studien V59P17. Andelen av individer med hSBA \geq 1:8 var inte underlägsen jämfört med ACWY-PS för alla fyra serogrupper och statistiskt överlägsen för serogrupper A och Y (Tabell 10).

Tabell 10: Immunogenicitet för en dos Menveo eller ACWY-PS en månad efter vaccinering bland vuxna 56-65 år

Serogrupp	Menveo hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	ACWY-PS hSBA \geq 1:8 (95 % KI)
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)

Tillgängliga data för 2 till 23 månader gamla barn

Immunogeniciteten för Menveo för barn i åldern 2 till 23 månader utvärderades i flera studier. En hög procentandel patienter uppnådde hSBA-titrar över 1:8 efter att de fått en serie om fyra doser av Menveo, men på grund av lägre procentandelar i studier med en serie om två doser och studier med en enkel dos, jämfördes Menveo med ett annat meningokockvaccin i endast en pivotal studie och den kunde

inte visa ett svar som minst motsvarade ett monovalent konjugerat serotyp C-vaccin (efter en enkel dos vid 12 månaders ålder). Tillgänglig information är inte tillräcklig för att fastställa effekten för Menveo för barn under 2 år. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Hos försöksdjur sågs inga biverkningar hos vaccinerade dräktiga kaniner eller deras avkomma fram t.o.m. postnatal dag 29.

Inga effekter på fertiliteten kunde observeras hos kaninhonor som fick Menveo innan parning och under dräktigheten.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros

Kaliumdivätefosfat

Vätska

Natriumdivätefosfatmonohydrat

Dinatriumfosfatdihydrat

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter rekonstituering skall läkemedlet användas omedelbart. Emellertid så påvisades kemisk och fysisk stabilitet 8 timmar efter rekonstituering vid en temperatur under 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i injektionsflaska (glas typ I) med propp (butylgummi med fluorpolymerbelagd yta) och vätska i injektionsflaska (glas typ I) med propp (butylgummi).

Förpackningsstorlekar: en dos (2 injektionsflaskor) eller fem doser (10 injektionsflaskor).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Menveo ska iordningställas för administrering genom rekonstituering av pulvret (i injektionsflaska) med vätskan (i injektionsflaska).

Innehållet i de två flaskorna (MenA pulver och MenCWY lösning) ska blandas före vaccinering, vilket ger en dos på 0,5 ml.

Vaccinets komponenter ska okulärbesiktigas innan och efter rekonstitueringen.

Rekonstituera MenA konjugatkomponent genom att dra upp hela innehållet i injektionsflaskan med vätska och spruta in det i injektionsflaskan med pulver. Använd en spruta och en lämplig nål (21G, 40 mm lång eller 21G, 1 ½ tum lång).

Vänd injektionsflaskan upp och ned, skaka den kraftigt och dra sedan upp 0,5 ml av den rekonstituerade produkten. Notera att det är vanligt att en liten mängd vätska blir kvar i injektionsflaskan efter det att dosen har dragits upp.

Efter rekonstituering är vaccinet en klar, färglös till ljusgul lösning, utan synliga främmande partiklar. I de fall att främmande partiklar och/eller annan variation i den fysiska aspekten upptäcks, ska vaccinet inte användas.

Innan injicering ska nålen bytas mot en som är lämplig för administreringen. Se till att det inte finns några luftbubblor i sprutan innan vaccinet injiceras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 15 mars 2010
Förnyat godkännande: 4 december 2014

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29/05/2019

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>