

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Lotto n. 6

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Menveo polvere e soluzione per soluzione iniettabile
Vaccino meningococcico coniugato del gruppo A, C, W135 e Y

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,5 ml di vaccino ricostituito) contiene:

(originariamente contenuto nella polvere)

- oligosaccaride del gruppo A meningococcico 10 microgrammi
coniugato alla proteina *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ da 16,7 a 33,3 microgrammi

(originariamente contenuto nella soluzione)

- oligosaccaride del gruppo C meningococcico 5 microgrammi
coniugato alla proteina *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ da 7,1 a 12,5 microgrammi
- oligosaccaride del gruppo W135 meningococcico 5 microgrammi
coniugato alla proteina *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ da 3,3 a 8,3 microgrammi
- oligosaccaride del gruppo Y meningococcico 5 microgrammi
coniugato alla proteina *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ da 5,6 a 10,0 microgrammi

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e soluzione per soluzione iniettabile (polvere e soluzione iniettabile).
La polvere è un agglomerato di colore da bianco a bianco sporco.
La soluzione è limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Menveo è indicato per l'immunizzazione attiva di adolescenti (dall'età di 11 anni) e adulti a rischio di esposizione ai gruppi A, C, W135 e Y di *Neisseria meningitidis* per impedire l'insorgenza di patologie invasive.

L'uso di questo vaccino deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Menveo deve essere somministrato come iniezione singola da 0,5 ml.

Popolazione pediatrica

Menveo è indicato a partire dall'età di 11 anni e deve essere somministrato come iniezione singola da 0,5 ml.

Anziani

I dati relativi a soggetti di età compresa tra 56 e 65 anni sono limitati e i dati relativi a soggetti di età >65 sono assenti.

Non sono ancora state determinate la necessità e le tempistiche di una dose booster di Menveo.

Modo di somministrazione

Menveo viene somministrato tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nel muscolo deltoide. Non deve essere somministrato per via intravascolare, sottocutanea o intradermica.

Si devono utilizzare sedi d'iniezione distinte per somministrare più di un vaccino contemporaneamente.

Per istruzioni sulla preparazione e la ricostituzione del prodotto, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, compreso tossoide difterico (CRM₁₉₇), o reazione con pericolo di vita in seguito a precedente somministrazione di un vaccino contenente componenti simili (vedere paragrafo 4.4).

Come con gli altri vaccini, la somministrazione di Menveo deve essere rimandata nei soggetti affetti da grave evento febbrile acuto. La presenza di un'infezione minore non costituisce una controindicazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniettare qualsiasi vaccino, la persona responsabile della somministrazione deve prendere tutte le precauzioni conosciute per impedire reazioni allergiche o di qualsiasi altra natura, compresa la raccolta di informazioni sulla storia medica e l'attuale stato di salute del paziente. Come per tutti i vaccini iniettabili, devono sempre essere prontamente disponibili i trattamenti e la supervisione medica appropriati nel raro caso di comparsa di reazioni anafilattiche in seguito alla somministrazione del vaccino.

Menveo non deve essere somministrato per alcuna ragione per via intravascolare.

Menveo non protegge contro le infezioni provocate da un altro sierogruppo di *N. meningitidis* non presente nel vaccino.

Come per tutti i vaccini, è possibile che non venga prodotta una risposta immunitaria protettiva in tutti i vaccinandoli (vedere paragrafo 5.1).

Non sono presenti dati sull'applicabilità del vaccino per profilassi post-esposizione.

Nei soggetti immunocompromessi, è possibile che la vaccinazione non produca la risposta di anticorpi protettiva adeguata. L'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) non è una controindicazione, tuttavia Menveo non è stato valutato nello specifico nelle persone immunocompromesse. Nei soggetti con deficit del complemento e nei soggetti con asplenia anatomica o funzionale, il grado di protezione ottenuto verso il vaccino meningococcico coniugato del gruppo A, C, W135 e Y non è conosciuto.

Menveo non è stato valutato in persone affette da trombocitopenia, disturbi dell'emostasi o in corso di trattamento con terapia anticoagulante a causa del rischio di ematoma. Gli operatori sanitari devono valutare il rapporto rischio-beneficio per le persone che rischiano la formazione di ematomi in seguito all'iniezione intramuscolare.

Il cappuccio copriago della siringa contiene gomma naturale secca 10%. Anche se il rischio di sviluppare reazioni allergiche al lattice è molto ridotto, gli operatori sanitari sono pregati di valutare il rapporto rischio/beneficio prima di somministrare questo vaccino a pazienti con precedenti noti di ipersensibilità al lattice.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Menveo è stato valutato in due studi di somministrazione concomitante con vaccino difto-tetanico-pertossico acellulare (Tdap), Tdap assorbito da solo oppure Tdap e vaccino quadrivalente contro il papilloma virus (tipi 6, 11, 16 e 18), HPV ricombinante; entrambi gli studi supportano la somministrazione concomitante dei vaccini.

Dagli studi non è emersa alcuna prova evidente dell'aumento della percentuale di reattogenicità o della variazione del profilo di sicurezza dei vaccini. Le risposte anticorpali a Menveo e ai componenti del vaccino difto-tetanico-pertosso acellulare o HPV non sono state compromesse dalla somministrazione concomitante.

La somministrazione di Menveo un mese dopo Tdap ha determinato sierorisposte del gruppo W135 significativamente ridotte dal punto di vista statistico. Siccome non è stato registrato alcun impatto diretto sulla percentuale di sieroprotezione, le conseguenze cliniche sono attualmente sconosciute.

Sono state rilevate prove di una qualche soppressione della risposta anticorpale a due dei tre antigeni della pertosse. La rilevanza clinica di questa osservazione è sconosciuta. Dopo la vaccinazione, oltre il 97% dei soggetti aveva titoli di pertosse rilevabili a tutti e tre gli antigeni della pertosse.

La somministrazione concomitante di Menveo e di altri vaccini diversi da quelli elencati sopra non è stata studiata. Si consiglia di non somministrare Menveo in concomitanza con altri vaccini, in particolare vaccini vivi, esclusi i casi di assoluta necessità. I vaccini concomitanti devono sempre essere somministrati in sedi d'iniezione distinte, preferibilmente negli arti controlaterali. Deve essere verificato se le reazioni avverse possono essere intensificate dalla somministrazione concomitante.

Se il vaccinando sta ricevendo una terapia immunosoppressiva, la risposta immunologica potrebbe essere ridotta.

4.6 Gravidanza e allattamento

I dati clinici sulle gravidanze esposte sono insufficienti.

Dagli studi non clinici emerge che Menveo non produce effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Considerata la gravità della meningite meningococcica causata dai sierogruppi A, C, W e Y di *Neisseria meningitidis*, la gravidanza non è un fattore di impedimento alla vaccinazione quando il rischio di esposizione è chiaramente definito.

Anche se i dati clinici sull'uso di Menveo durante l'allattamento sono insufficienti, è improbabile che gli anticorpi secreti nel latte costituiscano un pericolo quando assimilati da un neonato allattato. Pertanto, Menveo può essere utilizzato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. In seguito alla vaccinazione sono stati segnalati rarissimi casi di capogiro. La capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere temporaneamente compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Menveo è stata valutata in cinque studi clinici randomizzati controllati con 6.185 partecipanti (di età compresa tra 11 e 65 anni) a cui è stato somministrato Menveo. I soggetti che hanno ricevuto Menveo appartenevano alle seguenti fasce d'età: 61% 11-18 anni, 17% 19-34 anni, 22% 35-55 anni e 3,4% 56-65 anni. I due studi di sicurezza principali erano sperimentazioni randomizzate e controllate attivamente, che hanno arruolato partecipanti di età rispettivamente compresa tra 11 e 55 anni (N=2663) e 19 e 55 anni (N=1606).

L'incidenza e la gravità di qualsiasi reazione locale, sistemica e di altra natura sono risultate generalmente sovrapponibili nei gruppi di tutti gli studi trattati con Menveo e all'interno delle fasce d'età di adolescenti e adulti. Il profilo di reattogenicità e le percentuali di eventi avversi nei soggetti di età compresa tra 56 e 65 anni che hanno ricevuto Menveo (N=216) erano simili a quelli osservati nei soggetti riceventi Menveo di età compresa tra 11 e 55 anni.

Le reazioni avverse più comuni a livello sistemico e locale osservate nelle sperimentazioni cliniche erano: dolore nella sede d'iniezione e cefalea.

Le reazioni avverse riportate nei tre studi clinici principali e nei due studi di supporto sono elencate di seguito, suddivise per classe sistemico-organica. Gli effetti indesiderati più comuni riportati durante gli studi clinici sono durati in genere da un solo giorno a due giorni e in genere non erano gravi.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

La frequenza è definita come segue:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

Comune: (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune: (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara: (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Molto rara: ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea

Non comune: capogiro

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: rash

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: dolore della sede d'iniezione, eritema nella sede d'iniezione (≤ 50 mm), indurimento della sede d'iniezione (≤ 50 mm), prurito nella sede d'iniezione, malessere

Comune: eritema nella sede d'iniezione (> 50 mm), indurimento della sede d'iniezione (> 50 mm), febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, brividi

Nel gruppo di adolescenti, la sicurezza e la tollerabilità del vaccino è stata favorevole relativamente a Tdap e non ha subito variazioni sostanziali con la somministrazione concomitante o successiva di altri vaccini.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini meningococcici, codice ATC: J07AH08.

Immunogenicità

L'efficacia di Menveo è stata desunta misurando la produzione di anticorpi anticapsulari specifici del sierogruppo con attività battericida. L'attività battericida sierica (SBA) è stata misurata usando siero umano come fonte di complemento esogeno (hSBA). L'hSBA è stato il termine di correlazione originale di protezione contro la meningite meningococcica.

L'immunogenicità è stata valutata in studi clinici randomizzati, multicentrici, controllati attivamente che hanno arruolato adolescenti (11-18 anni), adulti (19-55 anni) e adulti più anziani (56-65 anni).

Nello studio pivotal (V59P13) i partecipanti hanno ricevuto una dose di Menveo (N = 2649) o di vaccino meningococcico quadrivalente coniugato con tossoide difterico come comparatore (ACWY-D) (N = 875). I sieri sono stati prelevati sia prima della vaccinazione sia 28 giorni dopo la vaccinazione.

In un altro studio (V59P6) condotto su 524 adolescenti, l'immunogenicità di Menveo è stata confrontata con quella di ACWY-PS.

Immunogenicità negli adolescenti

Nella popolazione di età compresa tra 11 e 18 anni dello studio pivotal V59P13, l'immunogenicità di una singola dose di Menveo un mese dopo la vaccinazione è stata confrontata con il vaccino quadrivalente coniugato con la proteina di tossoide difterico ACWY (ACWY-D). I risultati di immunogenicità a distanza di un mese dalla somministrazione di Menveo sono riassunti sotto nella tabella 1.

Nel sottoinsieme di soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni che erano sieronegativi al basale (hSBA < 1:4), la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo $\geq 1:8$ dopo una dose di Menveo era come segue: sierogruppo A 75% (780/1039); sierogruppo C 80% (735/923); sierogruppo W135 94% (570/609); sierogruppo Y 81% (510/630).

Tabella 1: risposte di anticorpi battericidi nel siero dopo somministrazione di Menveo un mese dopo la vaccinazione in soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni

Sierogruppo	N	GMT (IC 95%)	% $\geq 1:8$ (IC 95%)
A	1075	29 (24, 35)	75% (73, 78)
C	1396	50 (39, 65)	85% (83, 87)
W135	1024	87 (74, 102)	96% (95, 97)
Y	1036	51 (42, 61)	88% (85, 90)

La persistenza di risposte immunitarie per Menveo a 21 mesi dalla vaccinazione nei soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni al momento della vaccinazione è indicata nella tabella 2.

Tabella 2: persistenza di risposte immunitarie circa 21 mesi dopo la vaccinazione con Menveo (soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni alla vaccinazione)

Sierogruppo	GMT (IC 95%)	hSBA % $\geq 1:8$ (IC 95%)
A	5,29 (4,63; 6,05)	36% (30, 42)
C	10 (9,02; 12)	62% (56, 68)
W135	18 (15, 20)	84% (79, 88)
Y	12 (10, 14)	67% (61, 72)

Nello studio di non inferiorità V59P6 l'immunogenicità è stata valutata in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni che sono stati randomizzati a ricevere Menveo o il vaccino meningococcico polisaccaridico quadrivalente (ACWY-PS). È stata dimostrata la non inferiorità di Menveo rispetto al vaccino ACWY-PS per tutti e quattro i sierogruppi (A, C, W e Y) in base alla sierorisposta, con percentuali che raggiungono titoli hSBA $\geq 1:8$ e GMT.

Tabella 3: L'immunogenicità di una dose di Menveo o ACWY-PS negli adolescenti, misurata un mese dopo la vaccinazione

Sierogruppo	Titoli hSBA $\geq 1:8$ (IC 95%)		hSBA GMT (IC 95%)	
	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	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)

Un anno dopo la vaccinazione negli stessi soggetti, rispetto a ACWY-PS, una percentuale maggiore di soggetti vaccinati con Menveo aveva titoli hSBA $\geq 1:8$ per sierogruppi C, W e Y, con livelli paragonabili per il sierogruppo A. Risultati simili sono stati osservati nel confronto di hSBA GMT.

Immunogenicità negli adulti

Nello studio pivotal V59P13 sull'immunogenicità le risposte immunitarie a Menveo sono state valutate in adulti di età compresa tra 19 e 55 anni. I risultati sono presentati nella tabella 4. Nel sottoinsieme di soggetti di età compresa tra 19 e 55 anni che erano sieronegativi al basale, la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un titolo $\geq 1:8$ dopo una dose di Menveo era come segue: sierogruppo A 67% (582/875); sierogruppo C 71% (401/563); sierogruppo W135 82% (131/160); sierogruppo Y 66% (173/263).

Tabella 4: risposte di anticorpi battericidi nel siero a Menveo un mese dopo la vaccinazione in soggetti di età compresa tra 19 e 55 anni

Sierogruppo	N	GMT (IC 95%)	hSBA % $\geq 1:8$ (IC 95%)
A	963	31 (27, 36)	69% (66, 72)
C	902	50 (43, 59)	80% (77, 83)
W135	484	111 (93, 132)	94% (91, 96)
Y	503	44 (37, 52)	79% (76, 83)

Immunogenicità negli adulti più anziani

L'immunogenicità comparativa di Menveo vs. ACWY-PS è stata valutata in soggetti di età compresa tra 56 e 65 anni nello studio V59P17. La percentuale di soggetti con titoli hSBA $\geq 1:8$ era non inferiore a ACWY-PS per tutti e quattro i sierogruppi e statisticamente superiore per i sierogruppi A e Y.

Tabella 5: immunogenicità di una dose di Menveo o ACWY-PS in adulti di età compresa tra 56 e 65 anni, misurata un mese dopo la vaccinazione

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

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati di studi con Menveo in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica nella meningite meningococcica. Vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano particolari pericoli per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità riproduttive e dello sviluppo.

Negli animali di laboratorio non sono state riscontrate reazioni avverse in conigli fertili vaccinati o nella loro prole fino al giorno 29 successivo alla nascita.

Non sono state osservate conseguenze sulla fertilità nelle femmine di coniglio che hanno ricevuto Menveo prima dell'accoppiamento e durante la gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Potassio diidrogeno fosfato

Soluzione

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Fosfato disodico diidrato
Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione. Tuttavia, la stabilità chimico-fisica è stata dimostrata per 8 ore dopo la ricostituzione a una temperatura inferiore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Conservare il flaconcino e la siringa nella scatola di cartone esterna per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma alobutile) e soluzione in siringa preriempita (vetro tipo I) con cappuccio copriago (chiusura elastomerica tipo I con 10% di lattice o chiusura elastomerica tipo II senza lattice).
Ogni confezione contiene una unica dose composta da un flaconcino e da una siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Menveo deve essere preparato per la somministrazione ricostituendo la polvere (nel flaconcino) con la soluzione (nella siringa preriempita).

I componenti del vaccino devono essere ispezionati visivamente prima e dopo la ricostituzione.

Togliere il cappuccio copriago dalla siringa e attaccare un ago adatto per il prelievo (21G, 1 1/2’’).

Utilizzare l’intero contenuto della siringa (0,6 ml) per ricostituire la polvere.

Capovolgere e agitare energicamente il flaconcino, quindi prelevare 0,5 ml di prodotto ricostituito. Si tenga presente che è normale che una minima quantità di liquido resti nel flaconcino dopo il prelievo della dose.

Dopo la ricostituzione, il vaccino è una soluzione chiara, da incolore a giallo chiaro, priva di particelle estranee visibili. Se si osserva la presenza di materiale particolato estraneo e/o la variazione dell’aspetto fisico, scartare il vaccino.

Prima dell’iniezione sostituire l’ago con uno idoneo alla somministrazione del vaccino (25G, 1’’).

Verificare che non siano presenti bolle d’aria nella siringa prima di iniettare il vaccino.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.

Via Fiorentina 1

53100 Siena, Italia

8. NUMERI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/614/001 - 039766011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

15 marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

26 Luglio 2011

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>