

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Menveo prášek a roztok pro přípravu injekčního roztoku.
Konjugovaná vakcína proti meningokokům skupin A, C, W135 a Y

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dávka (0,5 ml rekonstituované vakcíny) obsahuje:

(Ve výchozím stavu v prášku)

- *Neisseriae meningitidis* A oligosacharidum 10 mikrogramů
konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ 16,7 až 33,3 mikrogramů

(Ve výchozím stavu v roztoku)

- *Neisseriae meningitidis* C oligosacharidum 5 mikrogramů
konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ 7,1 až 12,5 mikrogramů
- *Neisseriae meningitidis* W135 oligosacharidum 5 mikrogramů
konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ 3,3 až 8,3 mikrogramů
- *Neisseriae meningitidis* Y oligosacharidum 5 mikrogramů
konjugovaný s proteinem *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ 5,6 až 10,0 mikrogramů

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a roztok pro přípravu injekčního roztoku (prášek a injekční roztok).
Prášek je bílá až téměř bílá usazenina.
Roztok je bezbarvý čirý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Menveo je indikován k aktivní imunizaci dospívajících (od 11 let) a dospělých osob s cílem zabránit invazivnímu onemocnění v případě nebezpečí styku s bakteriemi *Neisseria meningitidis* skupin A, C, W135 a Y.
Použití této vakcíny musí být v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Přípravek Menveo musí být podáván ve formě jediné 0,5ml injekce.

Pediatrická populace

Přípravek Menveo je určen pro věkovou skupinu od 11 let a výše a musí být podáván jako jediná 0,5ml injekce.

Starší osoby

Pro osoby ve věku od 56 do 65 let jsou k dispozici omezené údaje a pro osoby starší než 65 let nejsou k dispozici žádné údaje.

Potřeba podání posilovací dávky a načasování posilovací dávky přípravku Menveo nebyly zatím stanoveny.

Způsob podání

Přípravek Menveo se podává jako intramuskulární injekce, přednostně do deltového svalu. Nesmí být podáván intravaskulárně, subkutánně ani intradermálně.

Podává-li se současně více vakcín, je nutné je aplikovat do různých míst.

Pokyny pro přípravu a rekonstituci přípravku jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku, včetně toxoidu diftérie (CRM₁₉₇) nebo život ohrožující reakce po předchozím podání vakcíny obsahující podobné složky (viz bod 4.4).

Podání vakcíny Menveo, stejně jako jiných vakcín, by mělo být u osob s akutním závažným febrilním onemocněním odloženo. Přítomnost menší infekce není kontraindikací.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Osoba odpovědná za aplikaci musí před aplikací jakékoli vakcíny učinit veškerá preventivní opatření pro zabránění alergické a jakékoli jiné reakce a musí být seznámena s anamnézou a se současným zdravotním stavem. Stejně jako u všech injekčně aplikovaných vakcín musí být zajištěna dostupnost vhodné lékařské léčby a dohled pro případ vzácného výskytu anafylaktického šoku po podání vakcíny.

Přípravek Menveo nesmí v žádném případě být podáván intravaskulárně.

Přípravek Menveo neposkytuje ochranu proti infekcím způsobenými jinými séroskupinami *N. meningitidis*, neobsaženým ve vakcíně.

Jako je tomu u jakékoli vakcíny, požadovaný ochranný účinek nemusí být vyvolán u všech očkovaných osob (viz bod 5.1).

Údaje o použitelnosti vakcíny pro postexpoziční profylaxi nejsou k dispozici.

U imunitně ohrožených osob nemusí očkování vyvolat odpovídající odezvu ochranných protilátek. Infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) není kontraindikací, avšak přípravek Menveo nebyl vyhodnocován u osob s ohroženou imunitou. U osob s nedostatečností komplementárního systému a u osob s funkčním nebo anatomickým chyběním sleziny nemusí dojít k imunitní odpovědi na konjugované vakcíny proti meningokokové skupině A, C, W135 a Y.

Vzhledem k riziku vzniku hematomu nebyl přípravek Menveo vyhodnocován u osob s trombocytopenií, poruchami krvácení ani u osob, kterým je podávána antikoagulační léčba. Porovnání rizika a prospěchu u osob s rizikem vzniku hematomu po intramuskulárním vpichu musí vyhodnoceno zdravotnickými pracovníky.

Uzávěr stříkačky obsahuje 10% suchý přírodní kaučuk. Ačkoli nebezpečí vzniku alergické reakce na latex je velmi nízké, zdravotnickým pracovníkům se doporučuje, aby zvážili před podáním této vakcíny pacientům se známou anamnézou hypersenzitivity vůči latexu poměr rizika a prospěchu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Menveo byl vyhodnocen ve dvou studiích souběžného podávání buďto se samotnou kombinovanou vakcínou proti tetanu, záškrtu se sníženou koncentrací a dávivému kašli s acelulární složkou ve snížené koncentraci (Tdap) nebo s Tdap a kvadrivalentní rekombinantní vakcínou (HPV) proti lidskému papilomaviru (typy 6, 11, 16 a 18), z nichž obě dvě podporují souběžné podávání vakcín.

V bezpečnostním profilu vakcín v žádné ze studií nejsou důkazy zvýšené míry reaktogenity. Odezvy protilátek na přípravek Menveo a na složky vakcín proti diftérii, tetanus a HPV nebyly negativně ovlivněny souběžným podáváním.

Podání přípravku Menveo jeden měsíc po vakcíně Tdap mělo za následek statisticky významně nižší séroodpovědi na skupinu W135. Vzhledem k tomu, že nedošlo k přímému vlivu na míru séroprotektce, nejsou klinické následky v současné době známy.

Nebylo prokázáno snížení odezvy protilátek na dva ze tří antigenů bakterie černého kašle. Klinický význam tohoto pozorování není znám. Po očkování byly zjištěny u více než 97% osob znatelné titry všech tří antigenů bakterie černého kašle.

Souběžné podávání přípravku Menveo a dalších vakcín, kromě výše uvedených, nebylo studováno. Doporučuje se přípravek Menveo nepodávat současně s dalšími vakcínami, především se živými vakcínami, pokud to není zcela nezbytné. Souběžné vakcíny je třeba podávat do různých míst vpichu a nejlépe na protilehlých pozicích. Je nutné pozorovat, zda jakékoli souběžné podávání nemůže způsobit zesílení nežádoucích účinků.

Podstupuje-li příjemce vakcíny imunosupresivní léčbu, může dojít ke snížení imunologické odezvy.

4.6 Těhotenství a kojení

Dostatečné klinické údaje o reakci v těhotenství nejsou k dispozici.

V neklinických studiích přípravek Menveo nevykázal žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální vývoj/vývoj plodu, porod nebo na vývoj po narození. Zvážíme-li závažnost invazivního meningokokového onemocnění vyvolaného bakteriemi *Neisseria meningitidis* séro skupin A, C, W a Y, potom těhotenství by nemělo zabránit v očkování, existuje-li jasně definované nebezpečí nákazy.

Ačkoli nejsou k dispozici dostatečné klinické údaje o použití přípravku Menveo během kojení, není pravděpodobné, že protilátky vyloučené do mléka jsou nebezpečné pro kojence v případě jejich požití. Přípravek Menveo tedy může být použit během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Závratě po očkování byly hlášeny velmi vzácně. Ty mohou mít přechodný účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnost přípravku Menveo byla vyhodnocována v pěti randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích zahrnujících 6 185 účastníků (ve věku od 11 do 65 let), kteří obdrželi přípravek Menveo. 61%, 17%, 22% a 3,4% příjemců přípravku Menveo bylo ve stejném pořadí ve věkových skupinách 11 až 18 let, 19 až 34 let, 35 až 55 let a 56 až 65 let. Dvě primární bezpečnostní studie byly randomizované, aktivně kontrolované studie zahrnující ve stejném pořadí účastníky ve věkových skupinách 11 až 55 let (N=2663) a 19 až 55 let (N=1606).

Výskyt a závažnost všech, místních, systémových a jiných reakcí byly ve skupinách příjemců přípravku Menveo podobné ve všech studiích a ve skupinách dospívajících a dospělých. Profil reaktogenity a míra nežádoucích účinků mezi pacienty ve věkové skupině 56 až 65 let, kteří obdrželi přípravek Menveo (N=216), byly podobné jako u příjemců tohoto přípravku ve skupině 11 až 55 let.

Nejčastější místní a systémové nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích byly bolesti v místě vpichu a bolesti hlavy.

Nežádoucí účinky hlášené ve třech pivotních a ve dvou podpůrných klinických studiích jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Nejčastější nežádoucí účinky nahlášené během klinických studií trvaly obvykle od jednoho do dvou dnů a obvykle nebyly závažné.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti:

Četnosti jsou definovány následovně:

Velmi časté: ($\geq 1/10$)

Časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté: ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)

Vzácné: ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$)

Velmi vzácné: ($< 1/10,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: bolest hlavy

Méně časté: závratě

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nevolnost

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: vyrážka

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: bolest v místě vpichu, erytém v místě vpichu (≤ 50 mm), ztvrdnutí v místě vpichu (≤ 50 mm), svědění v místě vpichu, pocit neklidu

Časté: erytém v místě vpichu (> 50 mm), ztvrdnutí v místě vpichu (> 50 mm), horečka ($\geq 38^\circ\text{C}$), zimnice

Ve věkové skupině dospívajících byla bezpečnost a tolerovatelnost vakcíny příznivá vzhledem k vakcíně Tdap a podstatně se neměnila při souběžném nebo postupném podávání dalších vakcín.

4.9 Předávkování

Nebyl zaznamenán žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Meningokokové vakcíny, ATC kód: dosud nepřidělen.

Imunogenicita

Účinnost přípravku Menveo byla odvozena z měření tvorby séroskupinově specifických protilátek s baktericidní aktivitou. Baktericidní aktivita séra byla změřena pomocí lidského séra jako zdroje exogenního komplementu (hSBA). hSBA byl výchozím korelátem ochrany proti meningokokovému onemocnění.

Imunogenicitu byla vyhodnocena v randomizovaných, multicentrických, aktivně kontrolovaných klinických studiích, které zahrnovaly dospívající (věk 11 až 18 let), dospělé (věk 19 až 55 let) a starší dospělé (věk 56 až 65 let).

V pivotní studii (V59P13) účastníci obdrželi buďto dávku přípravku Menveo (N = 2649) nebo jako komparátor kvadrivalentní meningokokovou vakcínu konjugovanou s toxoidem diftérie (ACWY-D) (N = 875). Před očkováním a po 28 dnech po očkování bylo získáno sérum.

V jiné studii (V59P6) provedené u 524 dospívajících byla imunogenicitu přípravku Menveo porovnávána s imunogenicitou ACWY-PS.

Imunogenicitu u dospělých

U populace věkové skupiny 11-18 let z pivotní studie V59P13 je imunogenicitu jediné dávky přípravku Menveo v době jednoho měsíce po očkování porovnávána s kvadrivalentní konjugovanou vakcínou ACWY-toxoidní protein diftérie (ACWY-D). Výsledky imunogenicity v době jednoho měsíce po podání přípravku Menveo jsou shrnuty níže v tabulce 1.

V podskupině pacientů ve věku 11-18 let, kteří byli při vstupu do studie séronegativní (hSBA < 1:4), byl podíl pacientů, kteří dosáhli titru $\geq 1:8$ po dávce přípravku Menveo, následující: séroskupina A 75% (780/1039); séroskupina C 79% (771/977); séroskupina W135 94% (570/609); séroskupina Y 81% (510/630).

Tabulka 1: Odezvy baktericidních protilátek séra v době jednoho měsíce po podání přípravku Menveo u pacientů ve věku 11-18 let

Séroskupina	N	GMT (95% CI)	hSBA $\geq 1:8$ (95% CI)
A	1075	29 (24, 35)	75% (73, 78)
C	1483	59 (48, 73)	84% (82, 86)
W135	1024	87 (74, 102)	96% (95, 97)
Y	1036	51 (42, 61)	88% (85, 90)

Setrvání imunitních odpovědí pro přípravek Menveo v době 21 měsíců po očkování u pacientů ve věku 11-18 let v době očkování je uvedeno v tabulce 2.

Tabulka 2: Přetrvávání imunitních odpovědí v době přibližně 21 měsíců po očkování přípravkem Menveo (pacienti ve věku 11-18 let v době očkování)

Séroskupina	GMT (95% CI)	hSBA $\geq 1:8$ (95% CI)
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)

V non-inferioritní studii V59P6 byla vyhodnocována imunogenicitu u dospívajících ve věku 11-17 let, kteří byli randomizováni pro podání přípravku Menveo nebo kvadrivalentní protimeningokokové polysacharidové vakcíny (ACWY-PS). Přípravek Menveo se ukázal být na základě séroodezvy non-

inferiorní vůči vakcíně ACWY-PS pro všechny čtyři séro skupiny (A, C, W a Y); bylo dosaženo titrů hSBA $\geq 1:8$ a GMT.

Tabulka 3. Imunogenicitá jedné dávky přípravku Menveo nebo ACWY-PS u dospívajících změřená v době jednoho měsíce po očkování

Séro skupina	hSBA $\geq 1:8$ (95% CI)		hSBA GMTs (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	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)

V době jednoho roku po očkování u stejných pacientů ve srovnání s ACWY-PS měl vyšší podíl pacientů očkovaných přípravkem Menveo titry hSBA $\geq 1:8$ pro séro skupiny C, W, a Y, se srovnatelnými hladinami pro séro skupinu A. Podobné závěry byly pozorovány ve srovnání hSBA GMT.

Imunogenicitá u dospělých

V pivotní studii imunogenicity (V59P13) byly imunitní odezvy vyhodnoceny u dospělých ve věku 19 až 55 let. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 45. V podskupině pacientů věku 19-55 let, kteří byli při vstupu do studie séronegativní, byl podíl pacientů, kteří dosáhli titru $\geq 1:8$ po dávce přípravku Menveo, následující: séro skupina A 67% (582/875); séro skupina C 71% (425/596); séro skupina W135 82% (131/160); séro skupina Y 66% (173/263).

Tabulka 4: Odezvy baktericidních protilátek séra v době jednoho měsíce po podání přípravku Menveo u pacientů ve věku 19-55 let

Séro skupina	N	GMT (95% CI)	hSBA $\geq 1:8$ (95% CI)
A	963	31 (27, 36)	69% (66, 72)
C	961	52 (44, 60)	80% (77, 83)
W135	484	111 (93, 132)	94% (91, 96)
Y	503	44 (37, 52)	79% (76, 83)

Imunogenicitá u starších dospělých

Komparativní imunogenicitu přípravku Menveo ve srovnání s ACWY-PS byla vyhodnocena u pacientů ve věku 56-65 let, ve studii V59P17. Podíl pacientů s titry hSBA $\geq 1:8$ byl non-inferiorní vůči ACWY-PS pro všechny čtyři séro skupiny a staticky superiorní pro séro skupiny A a Y.

Tabulka 5: Imunogenicitu jedné dávky přípravku Menveo nebo ACWY-PS u dospělých ve věku 56-65 let změřená v době jednoho měsíce po očkování

Séro skupina	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	N=82	N=39
	94% (86, 98)	95% (83, 99)
Y	N=84	N=41
	88% (79, 94)	68% (52, 82)

Evropská léková agentura udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Menveo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u meningokokové meningitidy. Viz bod 4.2 s údaji o pediatrickém použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií po opakovaném podávání a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U laboratorních zvířat nebyly v případě očkování pozorovány do 29. dne po vrhu žádné nežádoucí účinky na samicích králíka ani na jejich mláďatech.

U samic králíka, kterým byl podán přípravek Menveo před pářením a během březosti, nebyly pozorovány žádné účinky na jejich fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Sacharóza

Dihydrogenfosforečnan draselný

Roztok

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Chlorid sodný

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci musí být přípravek okamžitě použit. **Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci byla prokázána na 8 hodin při teplotě pod 25°C.**

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce při teplotě od 2°C do 8°C. Chraňte před mrazem.

Lahvičku s injekční stříkačkou uchovávejte ve vnější krabici, aby byly chráněny před světlem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku jsou uvedeny v bodu 6.3

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek je v lahvičce (sklo typu I) opatřené zátkou (halobutylkaučuk) a roztok je v předplněné injekční stříkačce (sklo typu I) s uzávěrem (elastomerní uzávěr typu I s 10 % latexu nebo elastomerní uzávěr typu II bez latexu).

Každé balení obsahuje jednu dávku v jedné lahvičce a jednu předplněnou injekční stříkačku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Menveo je třeba před podáním připravit rekonstitucí prášku (v lahvičce) v roztoku (v předplněné stříkačce).

Před i po rekonstituci je nutné složky vakcíny vizuálně zkontrolovat.

Sejměte z injekční stříkačky uzávěr a nasad'te vhodnou jehlu pro odběr (21G, 3,81 cm). S použitím celého objemu ve stříkačce (0,6 ml) proveďte rekonstituci prášku.

Jemně lahvičkou zatřepejte až do rozpuštění usazené vakcíny. Odeberte celý obsah lahvičky do injekční stříkačky. Po odebrání dávky je normální, když v lahvičce zůstane malé množství tekutiny.

Vakcína je po rekonstituci čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok bez viditelných cizorodých částic. V případě výskytu jakýchkoli cizorodých částic a/nebo při zjištění změny fyzikálního vzhledu vakcínu zlikvidujte.

Před podáním vakcíny vyměňte jehlu za jehlu vhodnou pro provedení aplikace (25G, 2. 54 cm). Před podáním vakcíny nesmí být ve stříkačce žádné bubliny vzduchu.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.
Via Fiorentina, 1 – Siena
53100 Siena, Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/10/614/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15. březen 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.emea.europa.eu>