

**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<br>Meningococcal group A oligosaccharide | 10 микрограма           |
| конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин    | 16,7 до 33,3 микрограма |

(Съдържа се в разтвора)

- |                                                                                      |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| • Менингококов олигозахарид група С<br>Meningococcal group C oligosaccharide         | 5 микрограма           |
| конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин            | 7,1 до 12,5 микрограма |
| • Менингококов олигозахарид група W-135<br>Meningococcal group W-135 oligosaccharide | 5 микрограма           |
| конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин            | 3,3 до 8,3 микрограма  |
| • Менингококов олигозахарид група Y<br>Meningococcal group Y oligosaccharide         | 5 микрограма           |
| конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> 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 персистиране 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**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или дифтериен токсин (CRM<sub>197</sub>), 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),

хипервентиляция 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. meningitidis*, 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 Мен 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 антитялов 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.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа калий.

#### 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, коремн 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

квадριвалентна (типове 6, 11, 16 и 18) ваксина срещу човешки папиломен вирус (HPV), като и двете проучвания подкрепят едновременно 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 едновременно 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 имуносупресори, 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 секретираните 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 ( $\leq 50$  mm), уплътнение на мястото на инжектиране ( $\leq 50$  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-органи 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 ( $\leq 50$  mm), уплътнение на мястото на инжектиране ( $\leq 50$  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, посочена в Приложение V**.

### **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

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

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

Имунният 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 A, 61%-81% и 41%-55% за серогрупа C, 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 C, W-135 и Y, като процентните дялове на участниците с hSBA  $\geq$  1:8 са съответно 32% и 56% към серогрупа C 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 C, 19 и 26 за серогрупа W-135 и 8,13 и 10 за серогрупа Y. За серогрупа A 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: Персистирание 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**

| Серо-група   | 2-5 години               |                             |                              |                             | 6-10 години              |                              |                              |                              |
|--------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|              | 5 години персистирание   |                             | 1 месец след бустерната доза |                             | 5 години персистирание   |                              | 1 месец след бустерната доза |                              |
|              | hSBA $\geq 1:8$ (95% CI) | hSBA GMT стойности (95% CI) | hSBA $\geq 1:8$ (95% CI)     | hSBA GMT стойности (95% CI) | hSBA $\geq 1:8$ (95% CI) | hSBA GMT стойност и (95% CI) | hSBA $\geq 1:8$ (95% CI)     | hSBA GMT стойност и (95% CI) |
| <b>A</b>     | N=96                     | N=96                        | N=95                         | N=95                        | N=64                     | N=64                         | N=60                         | N=60                         |
|              | 14%<br>(7, 22)           | 2,95<br>(2,42; 3,61)        | 100%<br>(96, 100)            | 361<br>(299, 436)           | 22%<br>(13, 34)          | 3,73<br>(2,74; 5,06)         | 100%<br>(94, 100)            | 350<br>(265, 463)            |
| <b>C</b>     | N=96                     | N=96                        | N=94                         | N=94                        | N=64                     | N=64                         | N=60                         | N=60                         |
|              | 32%<br>(23, 43)          | 6,5<br>(4,75; 8,9)          | 100%<br>(96, 100)            | 498<br>(406, 610)           | 56%<br>(43, 69)          | 12<br>(7,72; 19)             | 100%<br>(94, 100)            | 712<br>(490, 1036)           |
| <b>W-135</b> | N=96                     | N=96                        | N=95                         | N=95                        | N=64                     | N=64                         | N=60                         | N=60                         |
|              | 74%<br>(64, 82)          | 19<br>(14, 25)              | 100%<br>(96, 100)            | 1534<br>(1255, 1873)        | 80%<br>(68, 89)          | 26<br>(18, 38)               | 100%<br>(94, 100)            | 1556<br>(1083, 2237)         |
| <b>Y</b>     | N=96                     | N=96                        | N=94                         | N=94                        | N=64                     | N=64                         | N=59                         | N=59                         |
|              | 48%<br>(38, 58)          | 8,13<br>(6,11; 11)          | 100%<br>(96, 100)            | 1693<br>(1360, 2107)        | 53%<br>(40, 66)          | 10<br>(6,51; 16)             | 100%<br>(94, 100)            | 1442<br>(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 ваксинация при участници на възраст 11-18 години**

| Серогрупа | N    | GMT<br>(95% CI) | hSBA $\geq$ 1:8<br>(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<br>(95% CI) |                 | hSBA GMT стойности<br>(95% CI) |                      |
|-----------|-----------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------|
|           | Menveo                      | ACWY-PS         | Menveo                         | ACWY-PS              |
| A         | N=140                       | N=149           | N=140                          | N=149                |
|           | 81%<br>(74, 87)             | 41%<br>(33, 49) | 33<br>(25, 44)                 | 7,31<br>(5,64, 9,47) |
| C         | N=140                       | N=147           | N=140                          | N=147                |
|           | 84%<br>(77, 90)             | 61%<br>(53, 69) | 59<br>(39, 89)                 | 28<br>(19, 41)       |
| W-135     | N=138                       | N=141           | N=138                          | N=141                |
|           | 91%<br>(84, 95)             | 84%<br>(77, 89) | 48<br>(37, 62)                 | 28<br>(22, 36)       |
| Y         | N=139                       | N=147           | N=139                          | N=147                |
|           | 95%<br>(90, 98)             | 82%<br>(75, 88) | 92<br>(68, 124)                | 35<br>(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: Персистиране 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<br>(35; 55)                            | 6,57 (4,77-9,05) |
|           | 3 години  | 38<br>(28; 48)                            | 5,63 (3,97-7,99) |
|           | 5 години  | 35<br>(26; 45)                            | 4,43 (3,13-6,26) |
| C         |           | N=100                                     | N=100            |
|           | 21 месеца | 61<br>(51; 71)                            | 11 (8,12-15)     |
|           | 3 години  | 68<br>(58; 77)                            | 16 (11-25)       |
|           | 5 години  | 64<br>(54; 73)                            | 14 (8,83-24)     |
| W-135     |           | N=99                                      | N=99             |
|           | 21 месеца | 86<br>(77; 92)                            | 18 (14-25)       |
|           | 3 години  | 85<br>(76; 91)                            | 31 (21-46)       |
|           | 5 години  | 85<br>(76; 91)                            | 32 (21-47)       |
| Y         |           | N=100                                     | N=100            |
|           | 21 месеца | 71<br>(61; 80)                            | 14 (10-19)       |
|           | 3 години  | 69<br>(59; 78)                            | 14 (9,68-20)     |
|           | 5 години  | 67<br>(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)**

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

| Серо-група | Момент              | Процентен дял на лицата с hSBA $\geq$ 1:8 |                                         |                  | hSBA GMT                                 |                                         |                    |
|------------|---------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|
|            |                     | V59P13E1<br>(3 години след ваксинацията)  | V59P6E1<br>(5 години след ваксинацията) |                  | V59P13E1<br>(3 години след ваксинацията) | V59P6E1<br>(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%<br>(10; 37)                           | 29%<br>(17; 43)                         | 43%<br>(29; 58)  | 2,69<br>(1,68; 4,31)                     | 5,16<br>(3,46; 7,7)                     | 7,31<br>(4,94; 11) |
|            | 7 дни               | -                                         | 100%<br>(93; 100)                       | 73%<br>(59; 85)  | -                                        | 1059<br>(585; 1917)                     | 45<br>(25; 80)     |
|            | 28 дни              | 100%<br>(92; 100)                         | 98%<br>(89; 100)                        | 94%<br>(83; 99)  | 326<br>(215; 494)                        | 819<br>(514; 1305)                      | 147<br>(94; 232)   |
|            | 2 години            | 79%<br>(63; 90)                           | -                                       | -                | 22<br>(12; 41)                           | -                                       | -                  |
| C          |                     | N=42                                      | N=49                                    | N=49             | N=42                                     | N=49                                    | N=49               |
|            | Преди бустер дозата | 55%<br>(39; 70)                           | 78%<br>(63; 88)                         | 61%<br>(46; 75)  | 16<br>(8,66; 31)                         | 20<br>(13; 33)                          | 19<br>(12; 31)     |
|            | 7 дни               | -                                         | 100%<br>(93; 100)                       | 78%<br>(63; 88)  | -                                        | 1603<br>(893; 2877)                     | 36<br>(20; 64)     |
|            | 28 дни              | 100%<br>(92; 100)                         | 100%<br>(93; 100)                       | 84%<br>(70; 93)  | 597<br>(352; 1014)                       | 1217<br>(717; 2066)                     | 51<br>(30; 86)     |
|            | 2 години            | 95%<br>(84-99)                            | -                                       | -                | 124<br>(62-250)                          | -                                       | -                  |
| W-135      |                     | N=41                                      | N=49                                    | N=49             | N=41                                     | N=49                                    | N=49               |
|            | Преди бустер дозата | 88%<br>(74; 96)                           | 73%<br>(59; 85)                         | 55%<br>(40; 69)  | 37<br>(21; 65)                           | 29<br>(17; 49)                          | 12<br>(7,02; 19)   |
|            | 7 дни               | -                                         | 100%<br>(93; 100)                       | 84%<br>(70; 93)  | -                                        | 1685<br>(1042; 2725)                    | 34<br>(21; 54)     |
|            | 28 дни              | 100%<br>(91; 100)                         | 100%<br>(93; 100)                       | 92%<br>(80; 98)  | 673<br>(398; 1137)                       | 1644<br>(1090; 2481)                    | 47<br>(32; 71)     |
|            | 2 години            | 100%<br>(91; 100)                         | -                                       | -                | 93<br>(58; 148)                          | -                                       | -                  |
| Y          |                     | N=42                                      | N=49                                    | N=49             | N=42                                     | N=49                                    | N=49               |
|            | Преди бустер дозата | 74%<br>(58; 86)                           | 78%<br>(63; 88)                         | 51%<br>(36; 66)  | 14<br>(8,15; 26)                         | 28<br>(18; 45)                          | 7,8<br>(4,91; 12)  |
|            | 7 дни               | -                                         | 98%<br>(89; 100)                        | 76%<br>(61; 87)  | -                                        | 2561<br>(1526; 4298)                    | 21<br>(13; 35)     |
|            | 28 дни              | 100%<br>(92; 100)                         | 100%<br>(93; 100)                       | 96%<br>(86; 100) | 532<br>(300; 942)                        | 2092<br>(1340; 3268)                    | 63<br>(41; 98)     |
|            | 2 години            | 95%<br>(84; 99)                           | -                                       | -                | 55<br>(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  $\geq 1:8$  след доза Menveo, е, както следва: серогрупа A 67% (582/875); серогрупа C 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<br>(95% CI) | hSBA $\geq 1:8$<br>(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  $\geq 1:8$  към серогрупа A, а от 88% до 90% от лицата са имали бактерицидни антитела към серогрупи C, W-135 и Y. Един месец след ваксинацията от 92% до 98% от лицата са имали hSBA  $\geq 1:8$  към серогрупи A, C, 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  $\geq 1:8$  е не по-нисък спрямо ACWY-PS за всички четири серогрупи и статистически по-висок за серогрупи A 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<br>hSBA $\geq 1:8$<br>(95% CI) | ACWY-PS<br>hSBA $\geq 1:8$<br>(95% CI) |
|-----------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| A         | N=83                                  | N=41                                   |
|           | 87%<br>(78, 93)                       | 63%<br>(47, 78)                        |
| C         | N=84                                  | N=41                                   |
|           | 90%<br>(82, 96)                       | 83%<br>(68, 93)                        |
| W-135     | N=82                                  | N=39                                   |
|           | 94%<br>(86, 98)                       | 95%<br>(83, 99)                        |
| Y         | N=84                                  | N=41                                   |
|           | 88%<br>(79, 94)                       | 68%<br>(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 С (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 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**

#### Прах

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**

4 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**

Прах 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), пет дози (10 флакона) или десет дози (20 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  
EU/1/10/614/004

**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**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Menveo 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) съдържа:

- |                                                                                                                                                                   |                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| • Менингококов олигозахарид група А<br>Meningococcal group A oligosaccharide<br>конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин         | 10 микрограма<br>16,7 до 33,3 микрограма |
| • Менингококов олигозахарид група С<br>Meningococcal group C oligosaccharide<br>конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин         | 5 микрограма<br>7,1 до 12,5 микрограма   |
| • Менингококов олигозахарид група W-135<br>Meningococcal group W-135 oligosaccharide<br>конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин | 5 микрограма<br>3,3 до 8,3 микрограма    |
| • Менингококов олигозахарид група Y<br>Meningococcal group Y oligosaccharide<br>конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин         | 5 микрограма<br>5,6 до 10,0 микрограма   |

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

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 А, С, 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).

### 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 персистиране 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 на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или дифтериен токсин (CRM<sub>197</sub>), 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**

### Проследимост

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

### Свръхчувствителност и анафилаксия

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.

### Реакции, свързани с тревожност

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.

### Граници на ефективност

Menveo не осигурява защита срещу инфекции, причинени от *N. meningitidis* от други серогрупи освен включените в състава на 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, че серумните титри на бактерицидните антитела срещу серогрупа А, определени посредством тест с използване на човешки комплемент (hSBA), намаляват с времето (вж. точка 5.1). Клиничното значение на намаляването на hSBA титрите на антителата срещу серогрупа А не е известно. Ако се очаква даден индивид да бъде изложен на особен риск от експозиция на менингококи серогрупа А и доза Menveo му е приложена преди повече от приблизително една година, може да се обмисли прилагане на бустер доза.

Липсват данни относно приложимостта на ваксината за постекспозиционна профилактика.

### Имунокомпрометирани лица

При имунокомпрометирани индивиди ваксинацията може и да не доведе до съответен защитен антиялов 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.

### Тромбоцитопения и коагулационни нарушения

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 преценено от медицински специалист.

### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Menveo може се прилага едновременно с всяка от следните ваксини: срещу хепатит А и В (моновалентни или комбинирани), жълта треска, коремен тиф (Vi полизахаридна), японски енцефалит, бяс и срещу менингококи група В (Bexsero).

При юноши (на възраст от 11 до 18 години) Menveo е оценявана в две проучвания за едновременно прилагане – или само с адсорбирана ваксина срещу тетанус, дифтерия и коклюш

(безклетъчна) с намалено антигенно съдържание (Tdap), или с Tdap и рекомбинантна квадριвалентна (типове 6, 11, 16 и 18) ваксина срещу човешки папиломавирус (HPV), като и двете проучвания подкрепят едновременно 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 едновременно 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 имуносупресори, 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 проучвания 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**

##### Обобщение на профила на безопасност

Общо на 3 464 участници на възраст от 2 до 10 години е приложена Menveo по време на приключили 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 на 3 181 участници е приложена Menveo.

Най-честите нежелани реакции по време на клиничните изпитвания са с времетраене един до два дни и не са били тежки.

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 съответно във възрастовите групи 11-18 години, 19-34 години, 35-55 години и 56-65 години. Двете първични проучвания на безопасността са рандомизирани активно контролирани изпитвания, в които са включени съответно участници на възраст 11-55 години (N=2 663) и 19-55 години (N=1 606).

Честотата и тежестта на всякакви – местни, системни и други, реакции като цяло са сходни 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 приложена Menveo (N=216), са сходни с наблюдаваните при участниците във възрастовата група 11-55 години, на които е приложена Menveo.

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

Списъкът по-долу представя нежеланите реакции, съобщени в три основни и две подкрепящи клинични изпитвания, по системо-органни класове. Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания, обикновено са продължавали само един-два дни и не са били тежки.

Във възрастовата група на юношите безопасността и поносимостта на ваксината са по-благоприятни в сравнение с Tdap и не се променят съществено при съпътстващо или последователно прилагане на други ваксини.

Освен това профилът на безопасност на двете налични лекарствени форми на Menveo (инжекционен разтвор и прах и разтвор за инжекционен разтвор) са оценени в 2 клинични изпитвания, в които на 1 337 участници на възраст 10 до 44 години е приложена една доза Menveo инжекционен разтвор. Най-често съобщаваните очаквани нежелани реакции са болка на мястото на инжектиране, главоболие и неразположение.

#### Списък на нежеланите реакции в таблична форма

Профилът на безопасност, представен по-долу, се основава на данни от клинични изпитвания и спонтанно съобщаване.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са изброени 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).

#### Данни от клинични изпитвания

##### Деца на възраст от 2 до 10 години



Лица на възраст от 11 до 65 години

| Системо-органен клас <sup>1</sup>                               | Честота     | Нежелани реакции                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 <sup>2</sup> , уплътнение на мястото на инжектиране <sup>2</sup> , неразположение |
|                                                                 | чести       | еритем на мястото на инжектиране <sup>3</sup> , уплътнение на мястото на инжектиране <sup>3</sup> , повишена температура <sup>4</sup> , втрисане    |
|                                                                 | нечести     | сърбеж на мястото на инжектиране                                                                                                                    |

<sup>1</sup> Съгласно MedDRA (medical dictionary for regulatory activities – медицински речник за регулаторни дейности)

<sup>2</sup> ( $\leq 50$  mm)

<sup>3</sup> ( $> 50$  mm)

<sup>4</sup>  $\geq 38$  °C

Постмаркетингови данни (всички възрастови групи)

| Системо-органен клас <sup>1</sup>                | Честота              | Нежелани реакции                                                                                                            |
|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | тоничен гърч, фебрилен гърч, 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 |

<sup>1</sup> Съгласно терминологията по MedDRA (medical dictionary for regulatory activities – медицински речник за регулаторни дейности)

#### 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, посочена в Приложение V.

#### 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 на течната лекарствена форма Menveo

Имуногенността на течната лекарствена форма Menveo, оценена в хода на заслепено за наблюдателя рандомизирано многоцентрово контролирано изпитване фаза 2b при участници на възраст 10 до 40 години, което е било за оценка на неинфериорност на течната лекарствена форма на Menveo (за продукта, съхраняван 24 и 30 месеца след производството му) в сравнение с Menveo лиофилизат/течност по отношение на менингококи група А, е представена в таблица 1.

Неинфериорността на течната лекарствена форма Menveo в сравнение с Menveo лиофилизат/течност по отношение на менингококи група А, е установена за двете съвместни първични крайни точки на проучването (съотношение на средногеометричните титри (GMT) между групите участници 1 месец след ваксинацията с ваксина, съхранявана 24 месеца и 30 месеца).

**Таблица 1: Отговор, определен като бактерицидни антитела в серума 1 месец след ваксинация с течната лекарствена форма Menveo или Menveo лиофилизат/течност при участници на възраст 10-40 години**

| <i>Проучване<br/>(време на<br/>съхранение<br/>на течния<br/>лекарствен<br/>продукт<br/>Menveo)</i> | <b>Крайна<br/>точка за<br/>серогрупа</b> | <b>Menveo<br/>течна<br/>лекарствена<br/>форма<br/>(95% CI)</b> | <b>Menveo<br/>лиофилизат/<br/>течност<br/>(95% CI)</b> | <b>Menveo<br/>течна<br/>лекарствена<br/>форма/<br/>Menveo<br/>лиофилизат/<br/>течност<br/>(95% CI)</b> | <b>Menveo<br/>течна<br/>лекарствена<br/>форма минус<br/>Menveo<br/>лиофилизат/<br/>течност<br/>(95% CI)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>V59_78<br/>(24 месеца)**</b>                                                                    | <b>A</b>                                 | N=363                                                          | N=373                                                  |                                                                                                        |                                                                                                             |
|                                                                                                    | GMT                                      | 386,66<br>(319,47; 467,97)                                     | 318,34<br>(264,14;<br>383,67)                          | 1,21<br>(0,94; 1,57)*                                                                                  | -                                                                                                           |
|                                                                                                    | % hSBA ≥ 1:8                             | 93,65<br>(90,70; 95,89)<br>N=378                               | 92,19<br>(89,03; 94,67)<br>N=384                       | -                                                                                                      | 1,46<br>(-2,24; 5,22)                                                                                       |
|                                                                                                    | <b>C</b>                                 | N=385                                                          | N=377                                                  |                                                                                                        |                                                                                                             |
|                                                                                                    | GMT                                      | 143,48<br>(110,49; 186,30)                                     | 171,74<br>(131,74;<br>223,87)                          | 0,84<br>(0,58; 1,19)                                                                                   | -                                                                                                           |

| <b>Проучване<br/>(време на<br/>съхранение<br/>на течния<br/>лекарствен<br/>продукт<br/>Menveo)</b> | <b>Крайна<br/>точка за<br/>серогрупа</b> | <b>Menveo<br/>течна<br/>лекарствена<br/>форма<br/>(95% CI)</b> | <b>Menveo<br/>лиофилизат/<br/>течност<br/>(95% CI)</b> | <b>Menveo<br/>течна<br/>лекарствена<br/>форма/<br/>Menveo<br/>лиофилизат/<br/>течност<br/>(95% CI)</b> | <b>Menveo<br/>течна<br/>лекарствена<br/>форма минус<br/>Menveo<br/>лиофилизат/<br/>течност<br/>(95% CI)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    | % hSBA $\geq$ 1:8                        | 77,58<br>(73,10; 81,63)<br>N=388                               | 78,01<br>(73,52; 82,06)<br>N=382                       | -                                                                                                      | -0,43<br>(-6,32; 5,46)                                                                                      |
|                                                                                                    | <b>W-135</b>                             | N=372                                                          | N=388                                                  |                                                                                                        |                                                                                                             |
|                                                                                                    | GMT                                      | 62,63<br>(50,99; 76,92)                                        | 66,37<br>(54,26; 81,18)                                | 0,94<br>(0,72; 1,24)                                                                                   | -                                                                                                           |
|                                                                                                    | % hSBA $\geq$ 1:8                        | 79,43<br>(75,07; 83,34)<br>N=389                               | 80,87<br>(76,62; 84,64)<br>N=392                       | -                                                                                                      | -1,43<br>(-7,05; 4,18)                                                                                      |
|                                                                                                    | <b>Y</b>                                 | N=379                                                          | N=390                                                  |                                                                                                        |                                                                                                             |
|                                                                                                    | GMT                                      | 115,66<br>(94,13; 142,13)                                      | 106,47<br>(86,93; 130,42)                              | 1,09<br>(0,82; 1,44)                                                                                   | -                                                                                                           |
|                                                                                                    | % hSBA $\geq$ 1:8                        | 87,50<br>(83,77; 90,64)<br>N=384                               | 85,46<br>(81,57; 88,80)<br>N=392                       | -                                                                                                      | 2,04<br>(-2,81; 6,90)                                                                                       |
| <b>V59_78<br/>(30 месеца)<br/>***</b>                                                              | <b>A</b>                                 | N=356                                                          | N=349                                                  |                                                                                                        |                                                                                                             |
|                                                                                                    | GMT                                      | 387,06<br>(322,72;<br>464,24)                                  | 348,89<br>(290,09;<br>419,61)                          | 1,11<br>(0,87; 1,42)*                                                                                  | -                                                                                                           |
|                                                                                                    | % hSBA $\geq$ 1:8                        | 93,37<br>(90,37; 95,66)<br>N=377                               | 94,01<br>(91,06; 96,21)<br>N=367                       | -                                                                                                      | -0,64<br>(-4,24; 2,96)                                                                                      |
|                                                                                                    | <b>C</b>                                 | N=376                                                          | N=377                                                  |                                                                                                        |                                                                                                             |
|                                                                                                    | GMT                                      | 256,70<br>(195,29;<br>337,41)                                  | 226,09<br>(171,62;<br>297,85)                          | 1,14<br>(0,79; 1,64)                                                                                   | -                                                                                                           |
|                                                                                                    | % hSBA $\geq$ 1:8                        | 84,17<br>(80,10; 87,70)<br>N=379                               | 82,85<br>(78,67; 86,51)<br>N=379                       | -                                                                                                      | 1,32<br>(-3,99; 6,64)                                                                                       |
|                                                                                                    | <b>W-135</b>                             | N=374                                                          | N=366                                                  |                                                                                                        |                                                                                                             |
|                                                                                                    | GMT                                      | 83,23<br>(68,19;<br>101,60)                                    | 75,42<br>(61,56; 92,41)                                | 1,10<br>(0,84; 1,45)                                                                                   | -                                                                                                           |
|                                                                                                    | % hSBA<br>$\geq$ 1:8                     | 85,86<br>(82,00; 89,17)<br>N=389                               | 81,77<br>(77,54; 85,50)<br>N=384                       | -                                                                                                      | 4,09<br>(-1,11; 9,33)                                                                                       |
|                                                                                                    | <b>Y</b>                                 | N=386                                                          | N=377                                                  |                                                                                                        |                                                                                                             |
|                                                                                                    | GMT                                      | 112,38<br>(91,56;<br>137,92)                                   | 117,56<br>(95,39; 144,89)                              | 0,96<br>(0,72; 1,26)                                                                                   | -                                                                                                           |
|                                                                                                    | % hSBA<br>$\geq$ 1:8                     | 88,04<br>(84,42; 91,08)<br>N=393                               | 87,56<br>(83,85; 90,69)<br>N=386                       | -                                                                                                      | 0,48<br>(-4,16; 5,13)                                                                                       |

\* Критерият за неинфериорност е изпълнен (долната граница на двустранния 95% CI > 0,5 за съотношението на GMT между групите в Ден 29 [Menveo течна лекарствена форма / Menveo лиофилизат/течност]).

\*\* Част 1 на проучване V59\_78, в което е използвана течната лекарствена форма Menveo, съхранявана 24 месеца.  
 \*\*\* Част 2 на проучване V59\_78, в което е използвана течната лекарствена форма Menveo, съхранявана 30 месеца.

### Имуногенност на Menveo лиофилизат/течност

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; в популациите според протокола 1 170 деца са ваксинирани с Menveo, а 1 161 – със сравнителната ваксина. В двете подкрепящи 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 2.

**Таблица 2: Отговор, определен като бактерицидни антитела в серума един месец след ваксинация с Menveo при участници на възраст 2-5 години и 6-10 години**

| Серогрупа    | 2-5 години                  |                         | 6-10 години                 |                         |
|--------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
|              | hSBA $\geq$ 1:8<br>(95% CI) | hSBA GMT<br>(95% CI)    | hSBA $\geq$ 1:8<br>(95% CI) | hSBA GMT<br>(95% CI)    |
| <b>A</b>     | N=606<br>72%<br>(68, 75)    | N=606<br>26<br>(22, 30) | N=551<br>77%<br>(74, 81)    | N=551<br>35<br>(29, 42) |
| <b>C</b>     | N=607<br>68%<br>(64, 72)    | N=607<br>18<br>(15, 20) | N=554<br>77%<br>(73, 80)    | N=554<br>36<br>(29, 45) |
| <b>W-135</b> | N=594<br>90%<br>(87, 92)    | N=594<br>43<br>(38, 50) | N=542<br>91%<br>(88, 93)    | N=542<br>61<br>(52, 72) |
| <b>Y</b>     | N=593<br>76%<br>(72, 79)    | N=593<br>24<br>(20, 28) | N=545<br>79%<br>(76, 83)    | N=545<br>34<br>(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 не само са неинфериорни спрямо сравнителната ваксина ACWY-PS, а и всички стойности са статистически по-високи от тези за сравнителната ваксина за всички серогрупи и всички измервания на показателите на имунитета 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. Menveo е неинфериорен по тези крайни точки за серогрупа C (таблица 3). Клиничното значение на по-силните поствакцинационни имунни отговори не е известно.

**Таблица 3: 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**

| Серо-група   | 1 месец след ваксинацията   |                 |                      |                      | 12 месеца след ваксинацията |                 |                      |                      |
|--------------|-----------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|
|              | hSBA $\geq 1:8$<br>(95% CI) |                 | hSBA GMT<br>(95% CI) |                      | hSBA $\geq 1:8$<br>(95% CI) |                 | hSBA GMT<br>(95% CI) |                      |
|              | Menveo                      | ACWY-PS         | Menveo               | ACWY-PS              | Menveo                      | ACWY-PS         | Menveo               | ACWY-PS              |
| <b>A</b>     | N=280                       | N=281           | N=280                | N=281                | N=253                       | N=238           | N=253                | N=238                |
|              | 79%<br>(74; 84)             | 37%<br>(31; 43) | 36<br>(30; 44)       | 6,31<br>(5,21; 7,64) | 23%<br>(18; 29)             | 13%<br>(9; 18)  | 3,88<br>(3,39; 4,44) | 3<br>(2,61; 3,44)    |
| <b>C</b>     | N=281                       | N=283           | N=281                | N=283                | N=252                       | N=240           | N=252                | N=240                |
|              | 73%<br>(68; 78)             | 54%<br>(48; 60) | 26<br>(21; 34)       | 15<br>(12; 20)       | 53%<br>(47; 59)             | 44%<br>(38; 51) | 11<br>(8,64; 13)     | 9,02<br>(7,23; 11)   |
| <b>W-135</b> | N=279                       | N=282           | N=279                | N=282                | N=249                       | N=237           | N=249                | N=237                |
|              | 92%<br>(88; 95)             | 66%<br>(60; 71) | 60<br>(50; 71)       | 14<br>(12; 17)       | 90%<br>(86; 94)             | 45%<br>(38; 51) | 42<br>(35; 50)       | 7,57<br>(6,33; 9,07) |
| <b>Y</b>     | N=280                       | N=282           | N=280                | N=282                | N=250                       | N=239           | N=250                | N=239                |
|              | 88%<br>(83; 91)             | 53%<br>(47; 59) | 54<br>(44; 66)       | 11<br>(9,29; 14)     | 77%<br>(71; 82)             | 32%<br>(26; 38) | 27<br>(22; 33)       | 5,29<br>(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  $hSBA \geq 1:8$  при участниците на възраст 2-5 и 6-10 години са съответно 32% и 56% към серогрупа С, 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 приложена и бустер доза Menveo 5 години след единичната доза от 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 4).

**Таблица 4: 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**

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

Имуногенност при лица на и над 11-годишна възраст

В основното проучване (V59P13) на юноши или възрастни е прилагана или доза Menveo (N = 2 649) или сравнителната ваксина ACWY-D (N = 875). Серумни проби 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 основното проучване V59P13 имуногенността на единична доза Menveo в популацията на възраст 11-18 години един месец след ваксинацията е сравнена с ACWY-D. Резултатите за имуногенност един месец след прилагане на Menveo са обобщени по-долу в таблица 5.

**Таблица 5: Отговори, определени като бактерицидни антитела в серума един месец след ваксинация с Menveo при участници на възраст 11-18 години**

| Серогрупа    | N    | GMT<br>(95% CI) | hSBA $\geq 1:8$<br>(95% CI) |
|--------------|------|-----------------|-----------------------------|
| <b>A</b>     | 1075 | 29 (24, 35)     | 75% (73, 78)                |
| <b>C</b>     | 1396 | 50 (39, 65)     | 85% (83, 87)                |
| <b>W-135</b> | 1024 | 87 (74, 102)    | 96% (95, 97)                |
| <b>Y</b>     | 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 ваксината ACWY-PS за всичките четири серогрупи (А, С, W-135 и Y) на базата на серумния отговор, процентите участници, достигнали  $hSBA \geq 1:8$ , и GMT стойностите (Таблица 6).

**Таблица 6: Имуногенност на една доза Menveo или ACWY-PS при юноши, измерена един месец след ваксинацията**

| Серогрупа    | <b><math>hSBA \geq 1:8</math><br/>(95% CI)</b> |                 | <b><math>hSBA</math> GMT стойности<br/>(95% CI)</b> |                      |
|--------------|------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------|----------------------|
|              | <b>Menveo</b>                                  | <b>ACWY-PS</b>  | <b>Menveo</b>                                       | <b>ACWY-PS</b>       |
| <b>A</b>     | N=140                                          | N=149           | N=140                                               | N=149                |
|              | 81%<br>(74, 87)                                | 41%<br>(33, 49) | 33<br>(25, 44)                                      | 7,31<br>(5,64, 9,47) |
| <b>C</b>     | N=140                                          | N=147           | N=140                                               | N=147                |
|              | 84%<br>(77, 90)                                | 61%<br>(53, 69) | 59<br>(39, 89)                                      | 28<br>(19, 41)       |
| <b>W-135</b> | N=138                                          | N=141           | N=138                                               | N=141                |
|              | 91%<br>(84, 95)                                | 84%<br>(77, 89) | 48<br>(37, 62)                                      | 28<br>(22, 36)       |
| <b>Y</b>     | N=139                                          | N=147           | N=139                                               | N=147                |
|              | 95%<br>(90, 98)                                | 82%<br>(75, 88) | 92<br>(68, 124)                                     | 35<br>(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-ия 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. В групата на Menveo процентният дял на лицата с  $hSBA \geq 1:8$  към серогрупи С, W-135 и Y остава непроменен от 21-вия месец до 5 години след ваксинацията, а за серогрупа А слабо намалява с времето (таблица 7). 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 всичките четири серогрупи.



**Таблица 7: Персистиране 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<br>(35; 55)                            | 6,57 (4,77-9,05) |
|           | 3 години  | 38<br>(28; 48)                            | 5,63 (3,97-7,99) |
|           | 5 години  | 35<br>(26; 45)                            | 4,43 (3,13-6,26) |
| C         |           | N=100                                     | N=100            |
|           | 21 месеца | 61<br>(51; 71)                            | 11 (8,12-15)     |
|           | 3 години  | 68<br>(58; 77)                            | 16 (11-25)       |
|           | 5 години  | 64<br>(54; 73)                            | 14 (8,83-24)     |
| W-135     |           | N=99                                      | N=99             |
|           | 21 месеца | 86<br>(77; 92)                            | 18 (14-25)       |
|           | 3 години  | 85<br>(76; 91)                            | 31 (21-46)       |
|           | 5 години  | 85<br>(76; 91)                            | 32 (21-47)       |
| Y         |           | N=100                                     | N=100            |
|           | 21 месеца | 71<br>(61; 80)                            | 14 (10-19)       |
|           | 3 години  | 69<br>(59; 78)                            | 14 (9,68-20)     |
|           | 5 години  | 67<br>(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 9).

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 8).

**Таблица 8: 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)**

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

**Таблица 9: Отговор към бустер дозата: отговори, определени като 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**

| Серо-група | Момент              | Процентен дял на лицата с hSBA $\geq$ 1:8 |                                         |                  | hSBA GMT                                 |                                         |                    |
|------------|---------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------|
|            |                     | V59P13E1<br>(3 години след ваксинацията)  | V59P6E1<br>(5 години след ваксинацията) |                  | V59P13E1<br>(3 години след ваксинацията) | V59P6E1<br>(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%<br>(10; 37)                           | 29%<br>(17; 43)                         | 43%<br>(29; 58)  | 2,69<br>(1,68; 4,31)                     | 5,16<br>(3,46; 7,7)                     | 7,31<br>(4,94; 11) |
|            | 7 дни               | -                                         | 100%<br>(93; 100)                       | 73%<br>(59; 85)  | -                                        | 1059<br>(585; 1917)                     | 45<br>(25; 80)     |
|            | 28 дни              | 100%<br>(92; 100)                         | 98%<br>(89; 100)                        | 94%<br>(83; 99)  | 326<br>(215; 494)                        | 819<br>(514; 1305)                      | 147<br>(94; 232)   |
|            | 2 години            | 79%<br>(63; 90)                           | -                                       | -                | 22<br>(12; 41)                           | -                                       | -                  |
| C          |                     | N=42                                      | N=49                                    | N=49             | N=42                                     | N=49                                    | N=49               |
|            | Преди бустер дозата | 55%<br>(39; 70)                           | 78%<br>(63; 88)                         | 61%<br>(46; 75)  | 16<br>(8,66; 31)                         | 20<br>(13; 33)                          | 19<br>(12; 31)     |
|            | 7 дни               | -                                         | 100%<br>(93; 100)                       | 78%<br>(63; 88)  | -                                        | 1603<br>(893; 2877)                     | 36<br>(20; 64)     |
|            | 28 дни              | 100%<br>(92; 100)                         | 100%<br>(93; 100)                       | 84%<br>(70; 93)  | 597<br>(352; 1014)                       | 1217<br>(717; 2066)                     | 51<br>(30; 86)     |
|            | 2 години            | 95%<br>(84-99)                            | -                                       | -                | 124<br>(62-250)                          | -                                       | -                  |
| W-135      |                     | N=41                                      | N=49                                    | N=49             | N=41                                     | N=49                                    | N=49               |
|            | Преди бустер дозата | 88%<br>(74; 96)                           | 73%<br>(59; 85)                         | 55%<br>(40; 69)  | 37<br>(21; 65)                           | 29<br>(17; 49)                          | 12<br>(7,02; 19)   |
|            | 7 дни               | -                                         | 100%<br>(93; 100)                       | 84%<br>(70; 93)  | -                                        | 1685<br>(1042; 2725)                    | 34<br>(21; 54)     |
|            | 28 дни              | 100%<br>(91; 100)                         | 100%<br>(93; 100)                       | 92%<br>(80; 98)  | 673<br>(398; 1137)                       | 1644<br>(1090; 2481)                    | 47<br>(32; 71)     |
|            | 2 години            | 100%<br>(91; 100)                         | -                                       | -                | 93<br>(58; 148)                          | -                                       | -                  |
| Y          |                     | N=42                                      | N=49                                    | N=49             | N=42                                     | N=49                                    | N=49               |
|            | Преди бустер дозата | 74%<br>(58; 86)                           | 78%<br>(63; 88)                         | 51%<br>(36; 66)  | 14<br>(8,15; 26)                         | 28<br>(18; 45)                          | 7,8<br>(4,91; 12)  |
|            | 7 дни               | -                                         | 98%<br>(89; 100)                        | 76%<br>(61; 87)  | -                                        | 2561<br>(1526; 4298)                    | 21<br>(13; 35)     |
|            | 28 дни              | 100%<br>(92; 100)                         | 100%<br>(93; 100)                       | 96%<br>(86; 100) | 532<br>(300; 942)                        | 2092<br>(1340; 3268)                    | 63<br>(41; 98)     |
|            | 2 години            | 95%<br>(84; 99)                           | -                                       | -                | 55<br>(30; 101)                          | -                                       | -                  |

### Имуногенност при възрастни

В основното изпитване за имуногенност V59P13 имунните отговори към Menveo са оценени при възрастни на възраст между 19 и 55 години. Резултатите са представени в таблица 10. В подгрупата участници на възраст 19-55 години, които са били серонегативни на изходно ниво, процентът участници, постигнали hSBA  $\geq$  1:8 след доза Menveo, е, както следва: серогрупа A 67% (582/875); серогрупа C 71% (401/563); серогрупа W-135 82% (131/160); серогрупа Y 66% (173/263).

**Таблица 10: Отговори, определени като бактерицидни антитела в серума един месец след ваксинация с Menveo при участници на възраст 19-55 години**

| Серогрупа | N   | GMT<br>(95% CI) | hSBA $\geq$ 1:8<br>(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  $\geq$  1:8 към серогрупа A, а от 88% до 90% от лицата са имали бактерицидни антитела към серогрупи C, W-135 и Y. Един месец след ваксинацията от 92% до 98% от лицата са имали hSBA  $\geq$  1:8 към серогрупи A, C, 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  $\geq$  1:8 е не по-нисък спрямо ACWY-PS за всички четири серогрупи и статистически по-висок за серогрупи A и Y (таблица 11).

**Таблица 11: Имуногенност на една доза Menveo или ACWY-PS при лица на възраст 56-65 години, измерена един месец след ваксинацията**

| Серогрупа | Menveo<br>hSBA $\geq$ 1:8<br>(95% CI) | ACWY-PS<br>hSBA $\geq$ 1:8<br>(95% CI) |
|-----------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| A         | N=83                                  | N=41                                   |
|           | 87%<br>(78, 93)                       | 63%<br>(47, 78)                        |
| C         | N=84                                  | N=41                                   |
|           | 90%<br>(82, 96)                       | 83%<br>(68, 93)                        |
| W-135     | N=82                                  | N=39                                   |
|           | 94%<br>(86, 98)                       | 95%<br>(83, 99)                        |
| Y         | N=84                                  | N=41                                   |
|           | 88%<br>(79, 94)                       | 68%<br>(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 С (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 хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за 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**

Натриев дихидрогенфосфат монохидрат  
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.  
Флаконът/флаконите трябва да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпази/предпазят от светлина.

Данните за стабилност показват, че неотваряната ваксина е стабилна до 24 часа, когато се съхранява на 25 °C. В края на този период течната лекарствена форма Menveo трябва да се използва или да се изхвърли. Тази информация е предназначена да насочва медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Разтвор във флакон (стъкло тип I) с бромобутилова гумена запушалка с етилететрафлуороестиленово (ETFE) покритие и розово отчупващо се капаче.

Една доза (1 флакон) или 10 дози (10 флакона) в опаковка. Всеки флакон съдържа една доза (0,5 ml).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Ваксината е готов за приложение инжекционен разтвор.

Ваксината трябва да се прегледа визуално преди приложение.

Ваксината е безцветен бистър разтвор без видими частици. Не прилагайте ваксината, ако се наблюдават частици и/или променен външен вид.

Със спринцовка и подходяща игла изтеглете цялото съдържание на флакона.

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/1/10/614/005  
EU/1/10/614/006

## **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**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

GSK Vaccines S.r.l.  
Bellaria-Rosia  
53018 Sovicille (SI)  
Италия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

GSK Vaccines S.r.l.  
Bellaria-Rosia  
53018 Sovicille (SI)  
Италия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава ПАДБ за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – ПРАХ ВЪВ ФЛАКОН И РАЗТВОР ВЪВ ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Menveo прах и разтвор за инжекционен разтвор  
Конюгатна ваксина срещу менингококи групи А, С, W-135 и Y

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

След разтваряне дозата от 0,5 ml съдържа:  
Менингококови олигозахариди група А 10 микрограма, конюгирани с  
*Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub> протеин 16,7-33,3 микрограма

Менингококови олигозахариди група С 5 микрограма, конюгирани с  
*Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub> протеин 7,1-12,5 микрограма

Менингококови олигозахариди група W-135 5 микрограма, конюгирани  
с *Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub> протеин 3,3-8,3 микрограма

Менингококови олигозахариди група Y 5 микрограма, конюгирани  
с *Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub> протеин 5,6-10,0 микрограма

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: Калиев дихидрогенфосфат, захароза, натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев фосфат дихидрат, вода за инъекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Една доза (2 флакона) за опаковка.

Пет дози (10 флакона) за опаковка.

Десет дози (20 флакона) за опаковка.

Една доза се състои от 1 флакон MenA лиофилизиран конюгатен компонент за разтваряне  
с 1 флакон MenCWY течен конюгатен компонент.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно приложение

Да не се инжектира вътресъдово, подкожно или интрадермално.

Да се разклаща добре преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

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

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА 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.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

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

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР/НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/614/003 – опаковка с 1 доза

EU/1/10/614/002 – опаковка с 5 дози

EU/1/10/614/004 – опаковка с 10 дози

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД</b> |
|-------------------------------------------------------|

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC

SN

NN

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ МАЛКИТЕ ПЪРВИЧНИ  
ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН МЕНА ЛИОФИЛИЗИРАН КОНЮГАТЕН КОМПОНЕНТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Menveo прах за инжекции  
MenA конюгат  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза (0,5 ml)

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ МАЛКИТЕ ПЪРВИЧНИ  
ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА MENCWY ТЕЧЕН КОНЮГАТЕН КОМПОНЕНТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Menveo инжекционен разтвор  
MenCWY конюгат  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

0,6 ml

**6. ДРУГО**



**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА – РАЗТВОР ВЪВ ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Menveo инжекционен разтвор  
конюгатна ваксина срещу менингококи групи А, С, W-135 и Y

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 доза (0,5 ml) съдържа:

Менингококови олигозахариди група А 10 микрограма, конюгирани с  
*Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub> протеин 16,7-33,3 микрограма

Менингококови олигозахариди група С 5 микрограма, конюгирани с  
*Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub> протеин 7,1-12,5 микрограма

Менингококови олигозахариди група W-135 5 микрограма, конюгирани с  
*Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub> протеин 3,3-8,3 микрограма

Менингококови олигозахариди група Y 5 микрограма, конюгирани с  
*Corynebacterium diphtheriae* CRM<sub>197</sub> протеин 5,6-10,0 микрограма

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Menveo инжекционен разтвор

1 доза (1 флакон) в опаковка. Една доза във флакон.

10 дози (10 флакона) в опаковка. Една доза във флакон.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Интрамускулно приложение

Да не се инжектира вътресъдово, подкожно или интрадермално.

Да се разклаща добре преди употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. – опаковка с 1 доза

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина. – опаковка с 10 дози

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/10/614/005 – опаковка с 1 доза

EU/1/10/614/006 – опаковка с 10 дози

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА</b> |
|-------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА MENACWY ТЕЧЕН КОНЮГАТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Menveo инжекционен разтвор  
MenACWY конюгат  
i.m.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

1 доза (0,5 ml)

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за потребителя

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

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди това лекарство да бъде приложено на Вас или Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана лично на Вас или Вашето дете.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Menveo и за какво се прилага
2. Какво трябва да знаете, преди Menveo да бъде приложен на Вас или Вашето дете
3. Как да използвате Menveo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Menveo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Menveo и за какво се прилага

Menveo е ваксина, която се прилага за активна имунизация на деца (на и над 2-годишна възраст), юноши и възрастни с риск от инфектиране с бактерия, наречена *Neisseria meningitidis* серогрупи A, C, W-135 и Y, с цел предотвратяване на инвазивно заболяване. Ваксината действа, като стимулира организма Ви да изработи собствена защита (антитела) срещу тези бактерии.

Бактериите *Neisseria meningitidis* групи A, C, W-135 и Y могат да причинят сериозни и понякога животозастрашаващи инфекции като менингит и сепсис (отравяне на кръвта).

Menveo не може да причини бактериален менингит. Ваксината съдържа белтък (наречен CRM<sub>197</sub>) от бактерии, които причиняват дифтерия. Menveo не предпазва от дифтерия. Това означава, че Вие (или Вашето дете) трябва да получите други ваксини за предпазване от дифтерия по графика, определен с имунизационния календар или когато сте посъветвани от Вашия лекар.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди Menveo да бъде приложен на Вас или Вашето дете

**Menveo не трябва да се прилага, ако Вие или Вашето дете**

- сте имали алергична реакция към активните вещества или към някоя от останалите съставки на тази ваксина (изброени в точка 6)
- сте имали алергична реакция към дифтериен токсин (вещество, използвано в редица други ваксини)
- имате заболяване с висока температура. Въпреки това леко повишена температура или инфекция на горните дихателни пътища (например простуда) сами по себе си не са причина да се отлага ваксинацията.

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди Menveo да бъде приложен на Вас или Вашето дете, ако Вие или детето Ви:

- имате отслабена имунна система. Малко се знае за ефективността на Menveo, когато се прилага на лица с отслабен имунитет поради използването на имunosупресивни лекарства или ХИВ инфекция, както и други възможни причини. Възможно е ефективността на Menveo да бъде намалена при такива лица.
- имате хемофилия или всякакъв друг проблем, който може да попречи на нормалното съсирване на кръвта – например лечение с противосъсирващи средства (антикоагуланти).
- получавате лечение, което блокира действието на част от имунната система, познато като активация на комплемента, като екулизумаб. Дори ако сте ваксинирани с Menveo, вие оставате с повишен риск от заболяване, причинено от бактерии *Neisseria meningitidis* групи A, C, W-135 и Y.

Като отговор спрямо инжектирането с игла може да настъпи припадък, прималяване или други, свързани със стрес реакции. Уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако преди това сте получавали такава реакция.

Този ваксина осигурява защита само срещу менингококови бактерии от групите A, C, W-135, и Y. Тя не осигурява защита срещу други типове менингококови бактерии, различни от групите A, C, W-135, и Y, или срещу други причинители на менингит и сепсис (отравяне на кръвта).

Както при всички ваксини и Menveo може да не осигури 100% защита за индивидите, на които е приложена ваксината.

Ако Вие или Вашето дете сте получили доза Menveo преди повече от една година и оставате изложени на особен риск от инфектиране с менингококови бактерии от група A, може да се помисли за прилагане на бустер (усилваща) доза за поддържане на защитата. Вашият лекар ще Ви посъветва дали и кога трябва да получите бустер доза.

## Други лекарства и Menveo

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Menveo може да се прилага едновременно с други ваксини, но е за предпочитане другите инжекционни ваксини да се прилагат в другата ръка, а не в тази, в която е приложена инжекцията с Menveo.

Тези ваксини включват: ваксина срещу тетанус, дифтерия с намалено антигенно съдържание и безклетъчна коклюшна ваксина (Tdap), ваксина срещу човешки папиломен вирус (HPV), жълта треска, коремен тиф (Vi полизахаридна), японски енцефалит, бяс, ваксини срещу хепатит A и B и менингококи група B (Bexsero).

Ефектът на Menveo може да бъде намален при прилагане на индивиди, които приемат лекарства, потискащи имунната система.

Трябва да се използват различни места за инжектиране, когато едновременно се прилага повече от една ваксина.

## Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на това лекарство. Вашият лекар или медицинска сестра въпреки това могат да Ви препоръчат Menveo, ако сте изложена на висок риск от инфекция с менингококови бактерии от групите A, C, W-135 и Y.

## **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 замайване. Това може временно да засегне способността за шофиране и работа с машини.

## **Menveo съдържа**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol калий (39 mg) в една доза, т.е. практически не съдържа калий.

## **3. Как се прилага Menveo**

Menveo ще се прилага на Вас или Вашето дете от лекар или медицинска сестра.

Ваксината обикновено се прилага в раменния (делтовиден) мускул на деца (на и над 2-годишна възраст), юноши и възрастни. Вашият лекар или медицинска сестра ще има грижата да гарантира, че ваксината не се инжектира в кръвоносен съд, и ще провери дали се инжектира в мускула, а не в кожата.

За деца (на и над 2-годишна възраст), юноши и възрастни: прилага се еднократна инжекция (0,5 ml).

Безопасността и ефикасността на Menveo при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Съществуват ограничени данни при индивиди на възраст 56-65 години и липсват данни при лица на възраст над 65 години.

Информирайте Вашия лекар, ако преди това сте получавали инжекция с Menveo или друга менингококова ваксина. Той ще Ви каже дали имате нужда от допълнителна инжекция с Menveo.

За информация относно разтварянето на ваксината вижте раздела за медицински специалисти в края на тази листовка.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на клиничните проучвания, обикновено са продължавали само един-два дни и не са били тежки.

Съобщените по време на клиничните проучвания нежелани реакции при деца (от 2 до 10-годишна възраст) са изброени по-долу.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души): сънливост, главоболие, раздразнителност, неразположение, болка на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране ( $\leq 50$  mm), втвърдяване на мястото на инжектиране ( $\leq 50$  mm)



Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души): промяна в навиците за хранене, гадене, повръщане, диария, обрив, мускулни болки, ставни болки, студени тръпки, повишена температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , зачервяване на мястото на инжектиране ( $>50\text{ mm}$ ) и втвърдяване на мястото на инжектиране ( $>50\text{ mm}$ )

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души): сърбеж на мястото на инжектиране

Съобщените по време на клиничните проучвания нежелани реакции при юноши (на и над 11-годишна възраст) и възрастни са изброени по-долу.

Много чести: главоболие, гадене, болка на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране ( $\leq 50\text{ mm}$ ), втвърдяване на мястото на инжектиране ( $\leq 50\text{ mm}$ ), мускулни болки, общо неразположение

Чести: обрив, зачервяване на мястото на инжектиране ( $>50\text{ mm}$ ), втвърдяване на мястото на инжектиране ( $>50\text{ mm}$ ), ставни болки, повишена температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , студени тръпки

Нечести: замаяност, сърбеж на мястото на инжектиране

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени след пускането в продажба, включват:

Редки: увеличени лимфни възли.

С неизвестна честота: алергични реакции, които могат да включват силно подуване на устните, устата и гърлото (което може да затрудни преглъщането), затруднено дишане с хрипове или кашлица, обрив и подуване на ръцете, ходилата и глезените, загуба на съзнание, много ниско кръвно налягане; припадъци (конвулсии), включително свързани с повишена температура; нарушение на равновесието; прималвяване; инфекция на кожата на мястото на инжектиране; подуване на мястото на инжектиране, включително обширно подуване на инжектирания крайник.

Ако получите тежка алергична реакция, незабавно уведомете Вашия лекар или отидете/заведете детето си в най-близкото спешно отделение, защото може да е необходима спешна медицинска помощ.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Menveo**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след Годен до:/EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Да не се замразява. Флаконите трябва да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

След разтваряне продуктът трябва да се приложи незабавно. Доказана е обаче химическа и физическа стабилност след разтваряне в продължение на 8 часа при температура под  $25^{\circ}\text{C}$ .

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият лекар или медицинска сестра ще изхвърли това лекарство. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Menveo

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

Активните вещества са:

(Съдържа се в праха)

- |                                                                           |                         |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| • Менингококов олигозахарид група А                                       | 10 микрограма           |
| Конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин | 16,7 до 33,3 микрограма |

(Съдържат се в развора)

- |                                                                           |                        |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| • Менингококов олигозахарид група С                                       | 5 микрограма           |
| Конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин | 7,1 до 12,5 микрограма |
| • Менингококов олигозахарид група W-135                                   | 5 микрограма           |
| Конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин | 3,3 до 8,3 микрограма  |
| • Менингококов олигозахарид група Y                                       | 5 микрограма           |
| Конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин | 5,6 до 10,0 микрограма |

Другите съставки (помощни вещества) са:

В праха: калиев дихидрогенфосфат и захароза.

В развора: натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хидрогенфосфат дихидрат и вода за инъекции (вижте също края на Точка 2).

### Как изглежда Menveo и какво съдържа опаковката

Menveo представлява прах и инжекционен разтвор.

Всяка доза Menveo се доставя като:

- 1 флакон, съдържащ МенА лиофилизирана конюгатна съставка като бял до почти бял прах
- 1 флакон, съдържащ МенСWY течна конюгатна съставка като бистър разтвор
- Опаковка с една доза (2 флакона), пет дози (10 флакона), или десет дози (20 флакона). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**Съдържанията на двете съставки (флакон и флакон) трябва да бъдат смесени преди ваксинацията, което дава 1 доза от 0,5 ml.**

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

GSK Vaccines S.r.l.,  
Bellaria-Rosia, 53018 Sovicille (Siena),  
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**България**

GSK Vaccines S.r.l.  
Тел. +359 80018205

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0)89 36044 8701  
de.impfservice@gsk.com

**Eesti**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: +385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals SA/NV  
Tél/Tel: + 32 10 85 52 00

**Magyarország**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: +36 80088309

**Malta**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: +421 800500589

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: +39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GSK Vaccines S.r.l.  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +371 80205045

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +44 (0)800 221 441  
customercontactuk@gsk.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката (ММ/ГГГГ)**

**Други източници на информация**

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

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**Разтваряне на ваксината**

Menveo трябва да се приготвя за прилагане чрез разтваряне на праха с разтвора.

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

Със спринцовка и подходяща игла (21G с дължина 40 mm 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. 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.

След разтварянето ваксината представлява бистър, безцветен или 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.

Menveo се прилага под формата на интрамускулна инжекция, за предпочитане в делтовидния мускул.

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

## Листовка: информация за потребителя

### Menveo инжекционен разтвор

конюгатна ваксина срещу менингококи групи A, C, W-135 и Y  
(Meningococcal Group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди това лекарство да бъде приложено на Вас или Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Тази ваксина е предписана лично на Вас или Вашето дете.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Menveo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Menveo да бъде приложен на Вас или Вашето дете
3. Как се прилага Menveo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Menveo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Menveo и за какво се използва

Menveo е ваксина, която се прилага за активна имунизация на деца (на и над 2-годишна възраст), юноши и възрастни с риск от инфектиране с бактерия, наречена *Neisseria meningitidis* серогрупи A, C, W-135 и Y, с цел предотвратяване на инвазивно заболяване. Ваксината действа, като стимулира организма Ви да изработи собствена защита (антитела) срещу тези бактерии.

Бактериите *Neisseria meningitidis* от серогрупи A, C, W-135 и Y могат да причинят сериозни и понякога животозастрашаващи инфекции като менингит и сепсис (отравяне на кръвта).

Menveo не може да причини бактериален менингит.

Тази ваксина съдържа белтък (наречен CRM<sub>197</sub>) от бактерии, които са причинител на дифтерия. Това не означава, че Menveo предпазва от дифтерия; срещу дифтерия Вие (или Вашето дете) трябва да бъдете ваксинирани с други ваксини по графика, определен с имунизационния календар, или когато сте посъветвани от Вашия лекар.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди Menveo да бъде приложен на Вас или Вашето дете

**Menveo не трябва да се прилага, ако Вие или Вашето дете**

- сте имали алергична реакция към активните вещества или към някоя от останалите съставки на тази ваксина (изброени в точка 6)
- сте имали алергична реакция към дифтериен токсин (вещество, използвано в редица други ваксини)
- имате заболяване с висока температура. Въпреки това леко повишена температура или инфекция на горните дихателни пътища (например простуда) сами по себе си не са причина да се отлага ваксинацията.

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди Menveo да бъде приложен на Вас или Вашето дете, ако Вие или детето Ви:

- сте с отслабена имунна система. Малко се знае за ефективността на Menveo, когато се прилага на лица с отслабен имунитет вследствие на използването на имunosупресивни лекарства или ХИВ инфекция, както и други възможни причини. Възможно е ефективността на Menveo бъде намалена при такива лица.
- имате хемофилия или някакъв друг проблем, който може да пречи на нормалното съсирване на кръвта – например лечение с противосъсирващи лекарства (антикоагуланти).
- сте на лечение с лекарство, което блокира действието на част от имунната система, познато като активиране на комплемента, като например екулизумаб. В такъв случай, дори ако сте ваксинирани с Menveo, оставате с повишен риск от заболяване, причинено от бактерии *Neisseria meningitidis* групи A, C, W-135 и Y.

Като отговор спрямо инжектирането с игла може да настъпи припадък, прималяване или други свързани със стрес реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако преди това сте получавали такава реакция.

Този ваксина осигурява защита само срещу менингококови бактерии от групите A, C, W-135 и Y. Тя не осигурява защита срещу други типове менингококови бактерии, различни от групите A, C, W-135 и Y, или срещу други причинители на менингит и сепсис (отравяне на кръвта).

Както всички ваксини, Menveo може да не предпази напълно 100% от хората, на които е приложена ваксината.

Ако Вие или Вашето дете сте получили доза Menveo преди повече от една година и оставате изложени на особен риск от инфектиране с менингококови бактерии от група A, може да се помисли за прилагане на бустер доза (реимунизация) за поддържане на защитата. Вашият лекар ще Ви посъветва дали и кога трябва да Ви бъде приложена бустер доза.

## Други лекарства и Menveo

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Menveo може да се прилага едновременно с други ваксини, но е за предпочитане другите инжекционни ваксини да се прилагат в другата ръка, а не в тази, в която е приложена инжекцията Menveo.

Тези ваксини включват: ваксина срещу тетанус, дифтерия и коклюш (безклетъчна) с намалено антигенно съдържание (Тдка), ваксини срещу човешки папиломавирус (HPV), жълта треска, кореман тиф (Vi полизахаридна), японски енцефалит, бяс, ваксини срещу хепатит А и В и срещу менингококи група B (Bexsero).

Ефектът на Menveo може да бъде намален при прилагане на хора, които приемат лекарства, потискащи имунната система.

Трябва да се използват отделни места за инжектиране, когато едновременно се прилага повече от една ваксина.

## Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на това лекарство. Вашият лекар или медицинска сестра въпреки това може да Ви препоръчат Menveo, ако сте изложена на висок риск от инфекция с менингококови бактерии от групите A, C, W-135 и Y.

## **Шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за 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.

## **Menveo съдържа натрий**

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

## **3. Как се прилага Menveo**

Menveo ще бъде приложен на Вас или Вашето дете от лекар или медицинска сестра.

Ваксината обикновено се прилага в раменния (делтовиден) мускул на деца (на и над 2-годишна възраст), юноши и възрастни. Вашият лекар или медицинска сестра ще има грижата ваксината да не се инжектира в кръвоносен съд и да се инжектира в мускула, а не в кожата.

За деца (на и над 2-годишна възраст), юноши и възрастни: прилага се една инжекция (0,5 ml).

Безопасността и ефикасността на Menveo при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Има ограничени данни при хора на възраст 56-65 години и липсват данни при хора на възраст над 65 години.

Кажете на Вашия лекар, ако преди това сте ваксинирани с Menveo или друга менингококова ваксина. Той ще Ви каже дали имате нужда от допълнителна инжекция с Menveo.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-честите нежелани реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания, обикновено са продължавали само един-два дни и не са били тежки.

Съобщените по време на клиничните изпитвания нежелани реакции при деца (от 2 до 10-годишна възраст) са изброени по-долу.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души): сънливост, главоболие, раздразнителност, неразположение, болка на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране ( $\leq 50$  mm), втвърдяване на мястото на инжектиране ( $\leq 50$  mm)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): промяна в навиците за хранене, гадене, повръщане, диария, обрив, мускулни болки, ставни болки, втрисане, повишена температура  $\geq 38$  °C, зачервяване на мястото на инжектиране ( $> 50$  mm) и втвърдяване на мястото на инжектиране ( $> 50$  mm)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души): сърбеж на мястото на инжектиране

Най-често съобщаваните по време на клиничните изпитвания нежелани реакции при юноши (на и над 11-годишна възраст) и възрастни са изброени по-долу.

Много чести: главоболие, гадене, болка на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране ( $\leq 50$  mm), втвърдяване на мястото на инжектиране ( $\leq 50$  mm), мускулни болки, общо неразположение

Чести: обрив, зачервяване на мястото на инжектиране ( $> 50$  mm), втвърдяване на мястото на инжектиране ( $> 50$  mm), ставни болки, повишена температура  $\geq 38$  °C, втрисане

Нечести: замаяност, сърбеж на мястото на инжектиране

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени след пускането на пазара, включват:

Редки: увеличени лимфни възли.

С неизвестна честота: алергични реакции, които може да включват силно подуване на устните, устата и гърлото (което може да затрудни преглъщането), затруднено дишане с хрипове или кашлица, обрив и подуване на ръцете, ходилата и глезените, загуба на съзнание, много ниско кръвно налягане; припадъци/гърчове, включително свързани с висока температура; нарушение на равновесието; припадък; инфекция на кожата на мястото на инжектиране; подуване на мястото на инжектиране, включително обширно подуване на инжектирания крайник.

Ако получите тежка алергична реакция, трябва веднага да кажете на Вашия лекар или да отидете/заведете детето си в най-близкото спешно отделение, защото може да е необходима спешна медицинска помощ.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Menveo**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Флаконът/флаконите трябва да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Данните за стабилност показват, че неотворената ваксина е стабилна до 24 часа при 25 °C. В края на този период течната лекарствена форма Menveo трябва да се използва или да се изхвърли. Тази информация е предназначена да насочва медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият лекар или медицинска сестра ще изхвърли това лекарство. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.



## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Menveo

Една доза (0,5 ml) съдържа:

- |                                                                                                                      |                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| • Менингококов олигозахарид група А<br>конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин     | 10 микрограма,<br>16,7 до 33,3 микрограма |
| • Менингококов олигозахарид група С<br>конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин     | 5 микрограма,<br>7,1 до 12,5 микрограма   |
| • Менингококов олигозахарид група W-135<br>конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин | 5 микрограма,<br>3,3 до 8,3 микрограма    |
| • Менингококов олигозахарид група Y<br>конюгиран с <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM <sub>197</sub> протеин     | 5 микрограма,<br>5,6 до 10,0 микрограма   |

Другите съставки (помощни вещества) са: натриев хлорид, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, динатриев хидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Вижте „Menveo съдържа натрий“ в точка 2.

### Как изглежда Menveo и какво съдържа опаковката

Menveo представлява инжекционен разтвор.  
Разтворът е безцветен бистър разтвор.

Разтворът е във флакон (от стъкло тип I) с бромобутилова гумена запушалка с етилететрафлуороетиленово (ETFE) покритие и розово отчупващо се капаче.

Една доза (1 флакон) или 10 дози (10 флакона) в опаковка. Всеки флакон съдържа една доза (0,5 ml).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

GSK Vaccines S.r.l.,  
Bellaria-Rosia, 53018 Sovicille (Siena),  
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

#### Lietuva

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +370 80000334

**България**

GSK Vaccines S.r.l.  
Тел. +359 80018205

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 2 22 00 11 11  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0)89 36044 8701  
de.impfservice@gsk.com

**Eesti**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: +385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 495 5000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: +39 (0)45 7741 111

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Magyarország**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: +36 80088309

**Malta**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +40 800672524

**Slovenija**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +386 80688869

**Slovenská republika**

GSK Vaccines S.r.l.  
Tel.: +421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30

**Κύπρος**  
GSK Vaccines S.r.l.  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**  
GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**  
GSK Vaccines S.r.l.  
Tel: +371 80205045

**Дата на последно преразглеждане на листовката (ММ/ГГГГ)**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Ваксината е готов за приложение инжекционен разтвор.

Ваксината трябва да се прегледа визуално преди приложение.

Ваксината е безцветен бистър разтвор без видими частици. Не прилагайте ваксината, ако се наблюдават частици и/или променен външен вид.

Със спринцовка и подходяща игла изтеглете цялото съдържание на флакона.

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.

Данните за стабилност показват, че неотваряната ваксина е стабилна до 24 часа, когато се съхранява на 25 °C. В края на този период течната лекарствена форма Menveo трябва да се използва или да се изхвърли. Тази информация е предназначена да насочва медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.