

BILAGA 1
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

(Ursprungligen i pulvret)

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

(Ursprungligen i vätskan)

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och lösning till injektionsvätska, lösning (pulver och injektionsvätska, lösning).
Pulvret är en vit till gulvit kaka.
Vätskan är en färglös, klar lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Menveo är indicerat för aktiv immunisering av barn (från 2 år), ungdomar och vuxna med risk för exposition för *Neisseria meningitidis* serogrupp A, C, W-135 samt Y, för förebyggande av invasiv sjukdom.

Användning av detta vaccin ska ske i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Barn (från 2 år), ungdomar och vuxna

Menveo ska ges som en engångsdos (0,5 ml).

För att garantera optimal nivå av antikroppar mot samtliga serogrupper i vaccinet ska det primära vaccinationsschemat med Menveo slutföras en månad före risk för exponering mot *Neisseria meningitidis* grupp A, C, W-135 och Y. Bakteriedödande antikroppar (hSBA_{≥1:8}) observerades hos minst 64 % av försökspersonerna en vecka efter vaccinationen (se avsnitt 5.1 för uppgifter om immunogenicitet för enskilda serogrupper).

Äldre

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

Boostervaccination

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

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

Pediatrik population (under 2 år)

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

Administreringssätt

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Menveo får under inga omständigheter ges intravaskulärt.

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

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

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

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

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

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

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

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns otillräckligt med data gällande exponering vid graviditet.

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Inom varje frekvensgrupp visas biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvenserna definieras som följer:

Mycket vanliga:	($\geq 1/10$)
Vanliga:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga:	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta:	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta:	($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar från kliniska prövningar

Barn i åldern 2 till 10 år:

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

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

Metabolism och nutrition:

Vanliga: ätstörningar

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: sömnhet, huvudvärk

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående, kräkningar, diarré

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: myalgi, artralgi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

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

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

Mindre vanliga: klåda vid injektionsstället

Individer i åldern 11 till 65 år

Säkerhetsprofilen för Menveo hos ungdomar och vuxna är baserat på data från fem randomiserade, kontrollerade kliniska prövningar med 6401 deltagare (mellan 11 och 65 år) som fick Menveo. Bland de som fick Menveo var 58,9 %, 16,4 %, 21,3 % respektive 3,4 % i åldersgrupperna 11-18 år, 19-34 år, 35-55 år samt 56-65 år. De två primära säkerhetsstudierna var randomiserade prövningar med aktiva kontroller som hade deltagare i åldrarna 11 till 55 år (N=2 663) respektive 19 till 55 år (N=1 606).

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

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

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

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: yrsel

Mag-tarmkanalen:

Mycket vanliga: illamående

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: utslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mycket vanliga: myalgi

Vanliga: artralgi

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället:

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

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

Mindre vanliga: klåda vid injiceringsstället

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

Erfarenheter från användning efter marknadsintroduktionen (samtliga åldersgrupper)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynt: lymfadenopati (lymfkörtelförstoring)

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: överkänslighet inklusive anafylax

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: tonisk kramp, feberkramp, synkope

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens: yrsel

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Immunogenicitet

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

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

Immunogenicitet hos barn i åldern 2 till 10 år

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I en randomiserad observatörsblind studie (V59_57) som utfördes i USA jämfördes immunogeniciteten för en serie om två doser med en engångsdos av Menveo hos barn i åldern 2 till 5 år och 6 till 10 år (N=715).

Vid baslinjen var andelen personer med hSBA $\geq 1:8$ i båda åldersgrupperna 1 %–5 % för serogrupp A, 13 %–28 % för serogrupp C, 42 %–64 % för serogrupp W-135 och 6 %–19 % för serogrupp Y. En månad efter den sista vaccinationen var andelen personer med hSBA $\geq 1:8$ i gruppen som fick två doser och i gruppen som fick en engångsdos i båda åldersgrupperna: 90 %–95 % vs 76 %–80 % för serogrupp A, 98 %–99 % vs 76 %–87 % för serogrupp C, 99 % vs 93 %–96 % för serogrupp W-135 och 96 % vs 65 %–69 % för serogrupp Y. GMT var högre i gruppen som fick två doser än i gruppen som fick en engångsdos en månad efter vaccination i båda åldersgrupper. Denna skillnad var dock mindre uttalad i den äldre åldersgruppen.

Ett år efter den sista vaccinationen var andelen personer med hSBA $\geq 1:8$ efter serien om två doser såväl som engångsdosen lägre än vid en månad efter vaccination (30 % efter serien om två doser, 11 %–20 % efter engångsdosen för serogrupp A, 61 %–81 % och 41 %–55 % för serogrupp C, 92 %–94 % och 90 %–91 % för serogrupp W-135, 67 %–75 % och 57 %–65 % för serogrupp Y). Skillnaderna mellan hSBA GMT i grupperna som fick två doser och engångsdos ett år efter vaccinationen var mindre än de som sågs en månad efter vaccinationen.

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

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

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

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

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

Serogrupp	2-5 år				6-10 år			
	Kvarvarande efter 5 år		1 månad efter booster		Kvarvarande efter 5 år		1 månad efter booster	
	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)	hSBA \geq 1:8 (95 % KI)	hSBA GMT (95 % KI)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14 % (7, 22)	2,95 (2,42, 3,61)	100 % (96, 100)	361 (299, 436)	22 % (13, 34)	3,73 (2,74, 5,06)	100 % (94, 100)	350 (265, 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32 % (23, 43)	6,5 (4,75, 8,9)	100 % (96, 100)	498 (406, 610)	56 % (43, 69)	12 (7,72, 19)	100 % (94, 100)	712 (490, 1036)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74 % (64, 82)	19 (14, 25)	100 % (96, 100)	1534 (1255, 1873)	80 % (68, 89)	26 (18, 38)	100 % (94, 100)	1556 (1083, 2237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48 % (38, 58)	8,13 (6,11, 11)	100 % (96, 100)	1693 (1360, 2107)	53 % (40, 66)	10 (6,51, 16)	100 % (94, 100)	1442 (1050, 1979)

Immunogenicitet hos individer i åldern 11 år och äldre

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

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

Immunogenicitet hos ungdomar

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

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

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

I undergruppen av individer 11–18 år som i utgångsläget var seronegativa (hSBA $<$ 1:4), var andelen som uppnådde en hSBA \geq 1:8 efter en dos av Menveo som följer: serogrupp A 75 % (780/1 039); serogrupp C 80 % (735/923); serogrupp W-135 94 % (570/609); serogrupp Y 81 % (510/630).

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

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

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

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

Kvarvarande immunrespons och boosterrespons hos ungdomar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Serogrupp	Tidpunkt	Procentandel försökspersoner med hSBA \geq 1:8			hSBA GMT		
		V59P13E1 (3 år efter vaccinering)	V59P6E1 (5 år efter vaccinering)		V59P13E1 (3 år efter vaccinering)	V59P6E1 (5 år efter vaccinering)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
A		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Före boosterdos	21 % (10, 37)	29 % (17, 43)	43 % (29, 58)	2,69 (1,68, 4,31)	5,16 (3,46, 7,7)	7,31 (4,94, 11)
	7 dagar	-	100 % (93, 100)	73 % (59, 85)	-	1059 (585, 1917)	45 (25, 80)
	28 dagar	100 % (92, 100)	98 % (89, 100)	94 % (83, 99)	326 (215, 494)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)
	2 år	79 % (63, 90)	-	-	22 (12, 41)	-	-
C		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Före boosterdos	55 % (39, 70)	78 % (63, 88)	61 % (46, 75)	16 (8,66, 31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 dagar	-	100 % (93, 100)	78 % (63, 88)	-	1603 (893, 2877)	36 (20, 64)
	28 dagar	100 % (92, 100)	100 % (93, 100)	84 % (70, 93)	597 (352, 1014)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)
	2 år	95 % (84-99)	-	-	124 (62-250)	-	-
W-135		N=41	N=49	N=49	N=41	N=49	N=49
	Före boosterdos	88 % (74, 96)	73 % (59, 85)	55 % (40, 69)	37 (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7,02, 19)
	7 dagar	-	100 % (93, 100)	84 % (70, 93)	-	1685 (1042, 2725)	34 (21, 54)
	28 dagar	100 % (91, 100)	100 % (93, 100)	92 % (80, 98)	673 (398, 1137)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 år	100 % (91, 100)	-	-	93 (58, 148)	-	-
Y		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Före boosterdos	74 % (58, 86)	78 % (63, 88)	51 % (36, 66)	14 (8,15, 26)	28 (18, 45)	7,8 (4,91, 12)
	7 dagar	-	98 % (89, 100)	76 % (61, 87)	-	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 dagar	100 % (92, 100)	100 % (93, 100)	96 % (86, 100)	532 (300, 942)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 år	95 % (84, 99)	-	-	55 (30, 101)	-	-

Immunogenicitet hos vuxna

I den pivotala immunogenicitetsstudien, V59P13, utvärderades immunresponsen för Menveo bland vuxna mellan 19 och 55 år. Resultaten visas i Tabell 9. I undergruppen av individer 19–55 år som

i utgångsläget var seronegativa, var andelen som uppnådde hSBA $\geq 1:8$ efter en dos av Menveo som följer: serogrupp A 67 % (582/875); serogrupp C 71 % (401/563); serogrupp W-135 82 % (131/160); serogrupp Y 66 % (173/263).

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

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

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

Immunogenicitet hos äldre vuxna

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

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

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

Tillgängliga data för 2 till 23 månader gamla barn

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

enkel dos vid 12 månaders ålder). Tillgänglig information är inte tillräcklig för att fastställa effekten för Menveo för barn under 2 år. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

Sackaros
Kaliumdivätefosfat

Vätska

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

Vaccinets komponenter ska okulärbesiktigas innan och efter rekonstitueringen.

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

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 mars 2010
Datum för den senaste förnyelsen: 4 december 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH
ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläpande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsatts**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsatts föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG – PULVER I INJEKTIONSFLASKA OCH LÖSNING I INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Efter rekonstituering innehåller en dos på 0,5 ml:
Meningokockgrupp A oligosackarider 10 mikrogram konjugerade till *Corynebacterium diphtheriae*
CRM₁₉₇ protein 16,7-33,3 mikrogram

Meningokockgrupp C oligosackarider 5 mikrogram konjugerade till *Corynebacterium diphtheriae*
CRM₁₉₇ protein 7,1-12,5 mikrogram

Meningokockgrupp W-135 oligosackarider 5 mikrogram konjugerade till *Corynebacterium diphtheriae*
CRM₁₉₇ protein 3,3-8,3 mikrogram

Meningokockgrupp Y oligosackarider 5 mikrogram konjugerade till *Corynebacterium diphtheriae*
CRM₁₉₇ protein 5,6-10,0 mikrogram

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Kaliumdivätefosfat, sackaros, natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

En dos (2 injektionsflaskor) per förpackning.

Fem doser (10 injektionsflaskor) per förpackning.

En dos består av en injektionsflaska MenA frystorkad konjugatkomponent som ska rekonstitueras med en injektionsflaska MenCWY flytande konjugatkomponent.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär injektion.

Ej för intravaskulär, subkutan eller intradermal injektion.

Skakas väl före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR, OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

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

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/614/003 – endosförpackning

EU/1/10/614/002 – femdosförpackning

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA ETIKETT MENA FRYSTORKAD KONJUGATKOMPONENT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Menveo pulver till injektionsvätska, lösning
MenA konjugat
Intramuskulär användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dos (0,5 ml)

6. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA MENCWY FLYTANDE KONJUGATKOMPONENT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Menveo vätska till injektionsvätska, lösning
MenCWY konjugat
Intramuskulär användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,6 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Menveo pulver och lösning till injektionsvätska, lösning

Vaccin mot grupp A-, C-, W-135- och Y-meningokockinfektion, konjugerat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta vaccin har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Menveo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Menveo
3. Hur Menveo används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Menveo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Menveo är och vad det används för

Menveo är ett vaccin för aktiv immunisering av barn (från 2 år), ungdomar och vuxna som riskerar att utsättas för en bakterie som heter *Neisseria meningitidis* serogrupp A, C, W-135 samt Y, för förhindrande av invasiv sjukdom. Vaccinet fungerar genom att göra så att din kropp tillverkar sitt eget skydd (antikroppar) mot dessa bakterier.

Bakterien *Neisseria meningitidis* grupp A, C, W-135 och Y kan orsaka allvarliga och ibland livshotande infektioner som hjärnhinneinflammation och blodförgiftning.

Menveo kan inte orsaka bakteriell hjärnhinneinflammation. Detta vaccin innehåller ett protein (som kallas CRM₁₉₇) från bakterien som orsakar difteri. Menveo skyddar inte mot difteri. Det innebär att du (eller ditt barn) ska ta andra vacciner för att skyddas mot difteri när det behövs eller när läkaren rekommenderar det.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Menveo

Använd inte Menveo om du eller ditt barn

- någon gång haft en allergisk reaktion mot de aktiva substanserna eller mot något av övriga innehållsämnen i detta vaccin (anges i avsnitt 6)
- någon gång haft en allergisk reaktion mot difteritoxoid (ett ämne som används i ett flertal andra vacciner)
- har en sjukdom med hög feber. Låg feber eller infektion i övre andningsvägarna (till exempel förkylning) är dock inte en anledning att fördröja vaccinering.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du eller ditt barn får Menveo om du eller ditt barn

- har ett nedsatt immunsystem. Det finns inte mycket information om Menveos effekt när det ges till personer med nedsatt immunitet på grund av immunitetsnedsättande medicinering,

hiv-infektion eller andra eventuella orsaker. Det är möjligt att Menveos effekt blir sämre för sådana personer.

- har blödersjuka eller andra problem som kan hindra ditt blod från att koagulera ordentligt, till exempel om du tar blodförtunningsmedel (antikoagulanter).
- får behandling som hämmar den del av immunförsvaret som kallas komplementaktivering, exempelvis med ekulizumab. Även om du har vaccinerats med Menveo kommer du ha en kvarstående ökad risk att drabbas av invasiv sjukdom orsakad av *Neisseria meningitidis* grupp A, C, W-135 och Y bakterier.

Svimming, svimmingskänsla eller andra stressrelaterade reaktioner kan inträffa som en reaktion på nålstick. Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du tidigare har upplevt den här typen av reaktion.

Detta vaccin skyddar bara mot meningokockbakterier grupp A, C, W-135 samt Y. Det skyddar inte mot andra typer av meningokockbakterier än grupperna A, C, W-135 och Y eller mot andra orsaker till hjärnhinneinflammation eller blodförgiftning (sepsis).

Precis som med alla vaccin är det inte säkert att Menveo skyddar 100 % av de som vaccineras.

Om du eller ditt barn fick en dos Menveo för mer än ett år sedan och fortfarande löper särskild risk för att utsättas för meningokockbakterier grupp A, kan man överväga att ge en påfyllnadsdos (boosterdos) för att bibehålla skyddet. Läkaren kommer att ge råd om och när du bör få en boosterdos.

Andra läkemedel och Menveo

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Menveo kan ges vid samma tillfälle som andra vaccineringar men andra injicerade vacciner ska helst ges i andra armen än den Menveo injiceras i.

Dessa innefattar följande vacciner: vaccin mot stelkramp, difteri (reducerat) och kikhosta (acellulärt, Tdap), vaccin mot humant papillomvirus (HPV), gula febern, tyfoidfeber (Vi polysackarid), japansk encefalit, rabies, vaccin mot hepatit A och B och meningokock grupp B (Bexsero).

Menveos effekt kan minskas om det ges till personer som tar mediciner som minskar immunförsvaret.

Separata injektionsställen måste väljas om fler än ett vaccin ska administreras samtidigt.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel. Läkaren eller sjuksköterskan kan ändå komma att rekommendera Menveo om det finns en förhöjd risk för infektion med meningokockbakterier grupp A, C, W-135 samt Y.

Körförmåga och användning av maskiner

Inga studier har gjorts på körförmågan eller användning av maskiner.

Yrsel har i mycket sällsynta fall rapporterats efter vaccinering. Detta kan tillfälligt påverka körförmågan eller användning av maskiner.

Menveo innehåller

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol kalium (39 mg) per dos, dvs. är näst intill "kaliumfritt".

3. Hur Menveo används

Menveo kommer att ges till dig eller ditt barn av läkare eller sjuksköterska.

Vaccinet ges normalt i överarmsmuskeln (deltoideusmuskeln) för barn (från 2 år), ungdomar och vuxna. Din läkare eller sjuksköterska kommer att se till att vaccinet inte ges i ett blodkärl och att injektionen görs i en muskel och inte i huden.

För barn (från 2 år), ungdomar och vuxna: en enkel (0,5 ml) injektion ges.

Säkerhet och effekt för Menveo för barn under 2 år har ännu inte fastställts. Det finns begränsade data för personer mellan 56 och 65 år och det finns inga data för personer äldre än 65 år.

Tala om för läkaren om du tidigare har fått en injektion med Menveo eller något annat meningokockvaccin. Läkaren talar då om för dig om du behöver ytterligare en injektion med Menveo.

För mer information om beredning (rekonstituering) av vaccinet kan du läsa avsnittet för hälso- och sjukvårdspersonal i slutet på denna bipacksedel.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades vid de kliniska prövningarna varade vanligtvis endast en eller två dagar och var normalt inte allvarliga.

De biverkningar som rapporterades hos barn (från 2 till 10 år) under kliniska prövningar redovisas nedan.

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 personer): sömnhet, huvudvärk, irritabilitet, allmän olustkänsla, smärta vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället (50 mm eller mindre), hårdhet vid injektionsstället (50 mm eller mindre).

Vanliga (kan påverka färre än 1 av 10 personer): förändrade matvanor, illamående, kräkningar, diarré, utslag, muskelsmärta, ledvärk, frossa, feber 38 °C eller högre, rodnad vid injektionsstället (större än 50 mm), hårdhet vid injektionsstället (större än 50 mm).

Mindre vanliga (kan påverka färre än 1 av 100 personer): klåda vid injektionsstället.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos ungdomar (från 11 år) och vuxna under kliniska prövningar redovisas nedan.

Mycket vanliga: huvudvärk, illamående, smärta vid injektionsstället, rodnad vid injektionsstället (50 mm eller mindre), hårdhet vid injektionsstället (50 mm eller mindre), muskelsmärta, allmän olustkänsla.

Vanliga: utslag, rodnad vid injektionsstället (större än 50 mm), hårdhet vid injektionsstället (större än 50 mm), ledvärk, feber 38 °C eller högre, frossa.

Mindre vanliga: yrsel, klåda vid injektionsstället.

Biverkningar som har rapporterats efter att produkten blivit tillgänglig för försäljning är:

Sällsynta: förstörade lymfkörtlar

Ingen känd frekvens: allergiska reaktioner som kan innefatta allvarlig svullnad av läppar, mun och hals (vilket kan orsaka svårigheter att svälja), svårigheter att andas följt av väsande andning eller hosta, utslag och svullnad av händer, fötter och vristar, medvetlöshet, mycket lågt blodtryck, krampanfall (konvulsioner) inklusive feberkramper, balansproblem, svimning, infektion i huden vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, inklusive omfattande svullnad i den lem där injektionen givits.

Om en allvarlig allergisk reaktion uppstår ska du omedelbart informera läkaren eller åka till/ta med ditt barn till närmaste akutmottagning eftersom akutvård kan behövas.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Menveo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter beredning (rekonstituering) ska produkten användas omedelbart. Emellertid så påvisades kemisk och fysisk stabilitet 8 timmar efter rekonstituering vid en temperatur under 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Din läkare eller sjuksköterska kommer att ansvara för kasseringen av detta läkemedel. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

En dos (0,5 ml av det rekonstituerade vaccinet) innehåller:
De aktiva substanserna är:

(Ursprungligen i pulvret)

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

(Ursprungligen i vätskan)

- Meningokockgrupp C oligosackarid 5 mikrogram
Konjugerat till *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ protein mellan 7,1 och 12,5 mikrogram

- Meningokockgrupp W-135 oligosackarid 5 mikrogram
Konjugerat till *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ protein mellan 3,3 och 8,3 mikrogram

- Meningokockgrupp Y oligosackarid 5 mikrogram
Konjugerat till *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ protein mellan 5,6 och 10,0 mikrogram

Övriga innehållsämnen är:

I pulvret: kaliumdivätefosfat och sackaros.

I vätskan: natriumklorid, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumvätefosfatdihydrat samt vatten för injektionsvätskor (se även slutet på avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Menveo är ett pulver och en vätska till injektionsvätska, lösning

Varje dos Menveo levereras i form av:

- 1 Injektionsflaska innehållande MenA frystorkad konjugatkomponent som ett vitt eller gulvitt pulver
 - 1 Injektionsflaska innehållande MenCWY flytande konjugatkomponent som klar lösning
 - Varje förpackning innehåller en dos (2 injektionsflaskor) eller fem doser (10 injektionsflaskor).
- Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehållet av de två komponenterna (injektionsflaska och injektionsflaska) blandas innan vaccineringen för att ge en dos på 0,5 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: +370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел. + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36-1-2255300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Ltd
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 69 38 100

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: +372 667 6900
estonia@gsk.com

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

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel.: + 385 (0)1 6051999

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 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

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

GlaxoSmithKline (GSK) SRL
Tel: +40 (0)21 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

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

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221 441
customercontactuk@gsk.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Rekonstituering av vaccinet

Menveo ska iordningställas för administrering genom rekonstituering av pulvret med vätskan.

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

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

Vänd injektionsflaskan upp och ned, skaka den kraftigt och dra sedan upp 0,5 ml av den rekonstituerade produkten. Notera att det är vanligt att en liten mängd vätska blir kvar i injektionsflaskan efter det att dosen har dragits upp. Innan injicering ska nålen bytas mot en som är lämplig för administreringen. Se till att det inte finns några luftbubblor i sprutan innan vaccinet injiceras.

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

Menveo ges som en intramuskulär injektion, helst i deltoideusmuskeln.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.