

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Menveo polvere e soluzione per soluzione iniettabile
Vaccino meningococcico coniugato del gruppo A, C, W-135 e Y

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

(originariamente contenuto nella polvere)

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

(originariamente contenuto nella soluzione)

- oligosaccaride del gruppo C meningococcico 5 microgrammi
coniugato alla proteina *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ da 7,1 a 12,5 microgrammi
- oligosaccaride del gruppo W-135 meningococcico 5 microgrammi
coniugato alla proteina *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ da 3,3 a 8,3 microgrammi
- oligosaccaride del gruppo Y meningococcico 5 microgrammi
coniugato alla proteina *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇ da 5,6 a 10,0 microgrammi

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Menveo è indicato per l'immunizzazione attiva di bambini (di età pari o superiore ai 2 anni), adolescenti e adulti a rischio di esposizione ai gruppi A, C, W-135 e Y di *Neisseria meningitidis* per prevenire l'insorgenza di patologie invasive.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini (di età pari o superiore ai 2 anni), adolescenti e adulti

Menveo deve essere somministrato come dose singola (0,5 ml).

Per garantire livelli anticorpali ottimali contro tutti i sierogruppi del vaccino, il calendario della vaccinazione primaria con Menveo deve essere completato un mese prima del rischio di esposizione a *Neisseria meningitidis* gruppi A, C, W-135 e Y; si sono osservati anticorpi battericidi (hSBA \geq 1:8) almeno nel 64% dei soggetti 1 settimana dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 5.1 per i dati relativi all'immunogenicità per i singoli sierogruppi).

Anziani

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

Vaccinazione di richiamo (booster)

Sono disponibili i dati di persistenza a lungo termine degli anticorpi dopo vaccinazione con Menveo fino a 5 anni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Menveo può essere somministrato come dose di richiamo in soggetti che hanno ricevuto in precedenza la vaccinazione primaria con Menveo, un altro vaccino meningococcico coniugato o un vaccino meningococcico polisaccaridico non coniugato. La necessità e le tempistiche di una dose di richiamo in soggetti precedentemente vaccinati con Menveo devono essere definite in base alle raccomandazioni nazionali.

Popolazione pediatrica (di età inferiore ai 2 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Menveo in bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere formulata una raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

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

Devono essere utilizzate sedi d'iniezione distinte per somministrare più di un vaccino contemporaneamente.

Per istruzioni sulla preparazione e sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1, o al tossoide difterico (CRM₁₉₇), o reazione con pericolo di vita in seguito a precedente somministrazione di un vaccino contenente componenti simili (vedere paragrafo 4.4).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

In associazione alla vaccinazione possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress, come risposta psicogena alla somministrazione con ago (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). È pertanto importante che esistano procedure atte ad evitare lesioni da svenimento.

Menveo non deve essere somministrato in alcuna circostanza per via intravascolare.

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

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

Gli studi con Menveo hanno evidenziato una diminuzione dei titoli di anticorpi battericidi nel siero rispetto al sierogruppo A quando si usa complemento umano nel test (hSBA) (vedere paragrafo 5.1). Non è nota la rilevanza clinica della diminuzione dei titoli di anticorpi del sierogruppo A hSBA. È opportuno valutare la necessità di somministrare una dose booster se si ritiene che un individuo possa essere particolarmente a rischio di esposizione a MenA e ha ricevuto da più di un anno una precedente dose di Menveo.

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

Nei soggetti immunocompromessi, è possibile che la vaccinazione non produca la risposta di anticorpi protettiva adeguata. L'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) non è una controindicazione, tuttavia Menveo non è stato valutato nello specifico nelle persone immunocompromesse. I soggetti con deficit del complemento e i soggetti con asplenia anatomica o funzionale possono non sviluppare una risposta immunitaria ai vaccini meningococcici coniugati del gruppo A, C, W-135 e Y.

I soggetti con deficit familiari del complemento (ad esempio, deficit di C3 o di C5) e i soggetti che ricevono trattamenti che inibiscono l'attivazione terminale del complemento (ad es. eculizumab) sono a maggior rischio di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* gruppi A, C, W-135 e Y, anche se sviluppano anticorpi a seguito della vaccinazione con Menveo.

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

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Menveo può essere co-somministrato con uno qualsiasi dei seguenti vaccini: vaccino antiepatite A e B monovalente e combinato, vaccino contro la febbre gialla, vaccino contro la febbre tifoide (polisaccaride Vi), vaccino contro l'encefalite giapponese, vaccino antirabbico e vaccino contro il meningococco di gruppo B (Bexsero).

Negli adolescenti (di età compresa tra 11 e 18 anni), Menveo è stato valutato in due studi di co-somministrazione con vaccino adsorbito antitetanico ed antidifterico, antipertossico acellulare a contenuto ridotto (Tdap) da solo oppure Tdap e vaccino quadrivalente ricombinante contro il papilloma virus (tipi 6, 11, 16 e 18) (HPV); entrambi gli studi supportano la co-somministrazione dei vaccini.

Dagli studi non è emersa alcuna prova dell'aumento della percentuale di reattogenicità o della variazione del profilo di sicurezza dei vaccini. Le risposte anticorpali a Menveo e ai componenti del vaccino contro difterite e tetano o del vaccino HPV non sono state compromesse dalla co-somministrazione.

La somministrazione di Menveo un mese dopo Tdap ha determinato sierorisposte del sierogruppo W-135 significativamente ridotte dal punto di vista statistico. Poiché non è stato registrato alcun impatto diretto sulla percentuale di sieroprotezione, le conseguenze cliniche non sono attualmente note. Sono state rilevate prove di una qualche soppressione della risposta anticorpale a due dei tre antigeni della pertosse. La rilevanza clinica di questa osservazione è sconosciuta. Dopo la vaccinazione, oltre il 97% dei soggetti aveva titoli di pertosse rilevabili a tutti e tre gli antigeni della pertosse.

Nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni non sono disponibili dati per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di altri vaccini dell'infanzia somministrati in concomitanza con Menveo.

La co-somministrazione di Menveo e di altri vaccini diversi da quelli elencati sopra non è stata studiata. I vaccini concomitanti devono sempre essere somministrati in sedi d'iniezione distinte, preferibilmente negli arti controlaterali. Deve essere verificato se le reazioni avverse possono essere intensificate dalla co-somministrazione.

Se il vaccinato sta ricevendo una terapia immunosoppressiva, la risposta immunologica può essere ridotta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati clinici sufficienti sulle esposizioni in gravidanza.

Dagli studi pre-clinici emerge che Menveo non produce effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Considerata la gravità della malattia meningococcica invasiva causata dai sierogruppi A, C, W-135 e Y di *Neisseria meningitidis*, la gravidanza non è un fattore di impedimento alla vaccinazione quando il rischio di esposizione è chiaramente definito.

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

La frequenza è definita come segue:

Molto comune:	($\geq 1/10$)
Comune:	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Non comune:	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raro:	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Molto raro:	($< 1/10.000$)

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

Reazioni avverse osservate negli studi clinici

Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni

Complessivamente 3464 soggetti di età compresa tra 2 e 10 anni sono stati esposti alla vaccinazione con Menveo negli studi clinici completati. La caratterizzazione del profilo di sicurezza di Menveo nei

bambini di età compresa tra 2 e 10 anni si basa sui dati provenienti da quattro studi clinici nei quali 3181 soggetti hanno ricevuto Menveo.

Le reazioni avverse più comuni durante gli studi clinici sono generalmente durate uno o due giorni e non erano gravi. Le reazioni avverse erano:

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune: disordini alimentari

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: sonnolenza, cefalea

Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, vomito, diarrea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: mialgia, artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto comune: irritabilità, malessere, dolore della sede di iniezione, eritema nella sede di iniezione (≤ 50 mm), indurimento della sede di iniezione (≤ 50 mm)

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

Non comune: prurito nella sede di iniezione

Soggetti di età compresa tra 11 e 65 anni

La caratterizzazione del profilo di sicurezza di Menveo in adolescenti e adulti si basa sui dati provenienti da cinque studi clinici randomizzati controllati con l'inclusione di 6401 partecipanti (di età compresa tra 11 e 65 anni) a cui è stato somministrato Menveo. I soggetti che hanno ricevuto Menveo appartenevano rispettivamente, nelle percentuali del 58,9%, del 16,4%, del 21,3% e del 3,4%, alle seguenti fasce di età 11-18 anni, 19-34 anni, 35-55 anni e 56-65 anni. I due studi di sicurezza principali erano sperimentazioni randomizzate e controllate attivamente, che hanno arruolato partecipanti di età rispettivamente compresa tra 11 e 55 anni (N=2663) e 19 e 55 anni (N=1606).

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

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

Nell'elenco fornito di seguito sono presentate le reazioni avverse riportate nei tre studi clinici principali e nei due studi di supporto, suddivise per Sistema Organo Classe. Gli effetti indesiderati più comuni riportati durante gli studi clinici sono durati in genere da un solo giorno a due giorni e in genere non erano gravi.

Patologie del sistema nervoso:

Molto comune: cefalea

Non comune: capogiro

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: nausea

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto comune: mialgia

Comune: artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

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

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

Non comune: prurito nella sede d'iniezione

Nel gruppo di adolescenti, la sicurezza e la tollerabilità del vaccino sono state favorevoli relativamente a Tdap e non hanno subito variazioni sostanziali con la somministrazione concomitante o successiva di altri vaccini.

Esperienza post-marketing (*tutti i gruppi di età*)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: linfadenopatia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: ipersensibilità, inclusa anafilassi

Patologie del sistema nervoso

Non nota: convulsione tonica, convulsione febbrile, sincope

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: vertigine

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: cellulite in sede di iniezione, gonfiore in sede di iniezione, compreso gonfiore esteso dell'arto sede di iniezione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini meningococcici, codice ATC: J07AH08.

Immunogenicità

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

L'immunogenicità è stata valutata in studi clinici randomizzati, multicentrici, controllati attivamente che hanno arruolato bambini (2-10 anni), adolescenti (11-18 anni), adulti (19-55 anni) e adulti più anziani (56-65 anni).

Immunogenicità nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni

Nello studio pivotal V59P20 l'immunogenicità di Menveo è stata confrontata con quella di ACWY-D; 1170 bambini sono stati vaccinati con Menveo e 1161 hanno ricevuto il vaccino di confronto nelle popolazioni per protocol. In due studi di supporto V59P8 e V59P10 l'immunogenicità di Menveo è stata confrontata con quella di ACWY-PS.

Nello studio pivotal V59P20, randomizzato, in cieco per l'osservatore, nel quale i partecipanti sono stati stratificati per età (da 2 a 5 anni e da 6 a 10 anni), l'immunogenicità di una singola dose di Menveo, un mese dopo la vaccinazione, è stata confrontata con quella di una singola dose di ACWY-D. I risultati di immunogenicità un mese dopo la vaccinazione con Menveo nei soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni e tra 6 e 10 sono sintetizzati nella Tabella 1

Tabella 1: Risposte di anticorpi battericidi nel siero dopo la somministrazione di Menveo un mese dopo la vaccinazione in soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni e 6 e 10 anni

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

In un altro studio (V59P8) randomizzato, in cieco per l'osservatore, bambini statunitensi sono stati immunizzati con una singola dose di Menveo (N=284) o di ACWY-PS (N=285). Nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni, così come in ciascuna stratificazione per età (2-5 e 6-10 anni), le risposte immunitarie misurate come percentuale di soggetti con sierorisposta, hSBA \geq 1:8 e GMT non solo erano non inferiori al vaccino di confronto ACWY-PS, ma erano anche tutte statisticamente maggiori del comparatore per tutti i sierogruppi e di tutte le misurazioni immunitarie un mese dopo la vaccinazione. Un anno dopo la vaccinazione, Menveo è rimasto statisticamente superiore a ACWY-PS per i sierogruppi A, W-135 e Y, misurato come percentuale di soggetti con hSBA \geq 1:8 e GMT. Menveo è risultato non inferiore per questi endpoint per il sierogruppo C (Tabella 2). La rilevanza clinica delle risposte immunitarie post-vaccinazione superiori non è nota.

Tabella 2: Immunogenicità di una dose di Menveo o ACWY-PS in soggetti di età compresa tra 2 e 10 anni, misurata un mese e dodici mesi dopo la vaccinazione

Sierogruppo	1 mese dopo la vaccinazione				12 mesi dopo la vaccinazione			
	hSBA \geq 1:8 (95% IC)		hSBA GMT (95% IC)		hSBA \geq 1:8 (95% IC)		hSBA GMT (95% IC)	
	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)

In uno studio (V59P10) randomizzato, in cieco per l'osservatore, condotto in Argentina, i bambini sono stati immunizzati con una singola dose di Menveo (N=949) o di ACWY-PS (N=551). L'immunogenicità è stata valutata in un sottogruppo di 150 soggetti in ogni gruppo di vaccino. La risposta immunitaria osservata nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni era molto simile a quella osservata nello studio V59P8 mostrato sopra: la risposta immunitaria a Menveo un mese dopo la vaccinazione, misurata come percentuale di soggetti con sierorisposta, hSBA \geq 1:8 e GMT, era non inferiore a ACWY-PS.

Uno studio randomizzato, in cieco per l'osservatore, è stato condotto in bambini di età compresa tra 12 e 59 mesi in Finlandia e Polonia (V59P7). Un totale di 199 soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni era nella popolazione per protocollo per l'immunogenicità di Menveo e 81 soggetti di età compresa tra 3 e 5 anni componevano il gruppo ACWY-PS.

Un mese dopo la prima vaccinazione, la percentuale di soggetti con hSBA \geq 1:8 era notevolmente maggiore nel gruppo Menveo per tutti e quattro i sierogruppi (63% vs 39%, 46% vs 39%, 78% vs 59%, e 65% vs 57% per Menveo se confrontato con ACWY-PS per i sierogruppi A, C, W-135, e Y, rispettivamente).

In uno studio randomizzato in cieco per l'osservatore (V59_57) condotto negli Stati Uniti, è stata confrontata l'immunogenicità di uno schema posologico a 2 dosi e a dose singola di Menveo in bambini di età compresa tra 2 e 5 anni e 6 e 10 anni (N=715).

Al basale, la percentuale di soggetti con hSBA \geq 1:8 nelle due stratificazioni per età era pari a 1%-5% per il sierogruppo A, 13%-28% per il sierogruppo C, 42%-64% per il sierogruppo W-135 e 6%-19% per il sierogruppo Y. Un mese dopo l'ultima vaccinazione, le percentuali di soggetti con hSBA \geq 1:8 nel gruppo trattato con 2 dosi e nel gruppo trattato con dose singola nelle due stratificazioni per età erano: 90%-95% vs 76%-80% per il sierogruppo A, 98%-99% vs 76%-87% per il sierogruppo C, 99% vs 93%-96% per il sierogruppo W-135 e 96% vs 65%-69% per il sierogruppo Y. Un mese dopo la vaccinazione, le GMT erano superiori nel gruppo trattato con 2 dosi rispetto a quello trattato con dose singola in entrambe le stratificazioni per età; tuttavia, tale differenza era meno pronunciata nella stratificazione di età superiore.

Un anno dopo l'ultima vaccinazione, le percentuali di soggetti con hSBA \geq 1:8 dopo il trattamento con lo schema posologico a due dosi e a dose singola erano entrambe inferiori rispetto a quelle registrate 1

mese dopo la vaccinazione (30% dopo lo schema posologico a 2 dosi, 11%-20% dopo lo schema posologico a dose singola per il sierogruppo A; 61%-81% e 41%-55% per il sierogruppo C; 92%-94% e 90%-91% per il sierogruppo W-135; 67%-75% e 57%-65% per il sierogruppo Y). Un anno dopo la vaccinazione, le differenze tra le hSBA GMT nel gruppo trattato con 2 dosi e in quello trattato con dose singola erano inferiori a quelle riscontrate 1 mese dopo la vaccinazione.

Non è noto il beneficio clinico di uno schema posologico a 2 dosi nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni.

Persistenza della risposta immunitaria e risposta alla dose di richiamo nei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni

La persistenza degli anticorpi 5 anni dopo la vaccinazione primaria è stata valutata nello studio V59P20E1, un'estensione dello studio V59P20. È stata osservata la persistenza degli anticorpi contro i sierogruppi C, W-135 e Y. Le percentuali di soggetti con hSBA $\geq 1:8$ sono risultate pari al 32% e 56% contro il sierogruppo C rispettivamente nei soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni e tra 6 e 10 anni, al 74% e 80% contro il sierogruppo W-135 e al 48% e 53% contro il sierogruppo Y, con GMT rispettivamente di 6,5 e 12 per il sierogruppo C, 19 e 26 per il sierogruppo W-135 e 8,13 e 10 per il sierogruppo Y. Per il sierogruppo A, il 14% e il 22% dei soggetti di età compresa rispettivamente tra 2 e 5 anni e tra 6 e 10 anni, ha riportato hSBA $\geq 1:8$ (GMT 2,95 e 3,73).

Cinque anni dopo la vaccinazione primaria con dose singola, ai bambini è stata somministrata anche una dose di richiamo di Menveo. Tutti i soggetti in entrambi i gruppi di età hanno riportato hSBA $\geq 1:8$ per tutti i sierogruppi, con titoli anticorpali di diverse volte più elevati rispetto a quelli osservati dopo la vaccinazione primaria (Tabella 3).

Tabella 3: Persistenza della risposta immunitaria 5 anni dopo la vaccinazione primaria con Menveo e risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo nei soggetti di età compresa tra 2 e 5 anni e tra 6 e 10 anni al momento della prima vaccinazione

Sierogruppo	2-5 anni				6-10 anni			
	Persistenza a 5 anni		1 mese dopo il richiamo		Persistenza a 5 anni		1 mese dopo il richiamo	
	hSBA $\geq 1:8$ (IC al 95%)	hSBA GMT (IC al 95%)	hSBA $\geq 1:8$ (IC al 95%)	hSBA GMT (IC al 95%)	hSBA $\geq 1:8$ (IC al 95%)	hSBA GMT (IC al 95%)	hSBA $\geq 1:8$ (IC al 95%)	hSBA GMT (IC al 95%)
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)

Immunogenicità in soggetti di età pari o superiore ad 11 anni

Nello studio pivotal (V59P13) gli adolescenti o gli adulti hanno ricevuto una dose di Menveo (N = 2649) o di vaccino comparatore ACWY-D (N = 875). I sieri sono stati prelevati prima della vaccinazione ed un mese dopo la vaccinazione.

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

Immunogenicità negli adolescenti

Nella popolazione di età compresa tra 11 e 18 anni dello studio pivotal V59P13, l'immunogenicità di una singola dose di Menveo un mese dopo la vaccinazione è stata confrontata con quella di ACWY-D. I risultati di immunogenicità a distanza di un mese dalla somministrazione di Menveo sono riassunti sotto nella tabella 4.

Tabella 4: Risposte di anticorpi battericidi nel siero dopo la somministrazione di Menveo un mese dopo la vaccinazione in soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni

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

Nel sottoinsieme di soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni che erano sieronegativi al basale (hSBA < 1:4), la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA \geq 1:8 dopo una dose di Menveo era come segue: sierogruppo A 75% (780/1039); sierogruppo C 80% (735/923); sierogruppo W-135 94% (570/609); sierogruppo Y 81% (510/630).

Nello studio di non inferiorità V59P6 l'immunogenicità è stata valutata in adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni che sono stati randomizzati a ricevere Menveo o ACWY-PS. È stata dimostrata la non inferiorità di Menveo rispetto al vaccino ACWY-PS per tutti e quattro i sierogruppi (A, C, W-135 e Y) in base alla sieroriposta, con percentuali che raggiungono hSBA \geq 1:8 e GMT.

Tabella 5: Immunogenicità di una dose di Menveo o ACWY-PS negli adolescenti, misurata un mese dopo la vaccinazione

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

Un anno dopo la vaccinazione negli stessi soggetti, rispetto a ACWY-PS, una percentuale maggiore di soggetti vaccinati con Menveo aveva hSBA \geq 1:8 per sierogruppi C, W-135 e Y, con livelli paragonabili per il sierogruppo A. Risultati simili sono stati osservati nel confronto di hSBA GMT.

Persistenza della risposta immunitaria e risposta alla dose di richiamo negli adolescenti

Nello studio V59P13E1 è stata valutata la persistenza delle risposte immunitarie contro i sierogruppi A, C, W-135 e Y a 21 mesi, 3 anni e 5 anni dopo la vaccinazione primaria nei soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni al momento della vaccinazione. Le percentuali di soggetti con hSBA $\geq 1:8$ rimanevano costanti per gli anticorpi contro i sierogruppi C, W-135 e Y da 21 mesi a 5 anni dopo la vaccinazione nel gruppo Menveo, mentre diminuiva lievemente nel tempo quella per gli anticorpi contro il sierogruppo A (Tabella 6). Cinque anni dopo la vaccinazione primaria sono state osservate percentuali significativamente più alte di soggetti con hSBA $\geq 1:8$ nel gruppo Menveo rispetto ai soggetti di controllo vaccino-naive per tutti i quattro sierogruppi.

Tabella 6: Persistenza delle risposte immunitarie a circa 21 mesi, 3 e 5 anni dopo la vaccinazione con Menveo (soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni al momento della vaccinazione)

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

Una dose di richiamo di Menveo è stata somministrata 3 anni dopo la vaccinazione primaria con Menveo o ACWY-D. Entrambi i gruppi hanno mostrato una risposta robusta alla dose di richiamo di Menveo un mese dopo la vaccinazione (il 100% dei soggetti presentava hSBA $\geq 1:8$ per tutti i sierogruppi) e questa risposta persisteva largamente nei 2 anni successivi alla dose di richiamo per i sierogruppi C, W-135 e Y (87%-100% dei soggetti presentava hSBA $\geq 1:8$ per i sierogruppi). È stata osservata una lieve diminuzione delle percentuali dei soggetti con hSBA $\geq 1:8$ per il sierogruppo A, sebbene le percentuali fossero ancora alte (77%-79%). Le GMT diminuivano nel tempo, come atteso, ma rimanevano da 2 a 8 volte superiori ai valori pre dose di richiamo (Tabella 8).

Nello studio V59P6E1 un anno dopo la vaccinazione la percentuale dei soggetti che avevano ricevuto Menveo con hSBA $\geq 1:8$ rimaneva significativamente più alta rispetto a chi aveva ricevuto ACWY-PS per i sierogruppi C, W-135 e Y e similmente tra i due gruppi dello studio per il sierogruppo A. Le hSBA GMT per i sierogruppi W-135 e Y erano più alte tra i soggetti che avevano ricevuto Menveo. 5 anni dopo la vaccinazione la percentuale dei soggetti che avevano ricevuto Menveo con hSBA $\geq 1:8$ rimaneva significativamente più alta rispetto a chi aveva ricevuto ACWY-PS per i sierogruppi C e Y. Sono state osservate hSBA GMT più alte per i sierogruppi W-135 e Y (Tabella 7).

Tabella 7: Persistenza delle risposte immunitarie circa 12 mesi e 5 anni dopo la vaccinazione con Menveo e ACWY-PS (soggetti di età compresa tra 11 e 18 anni al momento della vaccinazione)

Sierogruppo	Tempistica	Percentuali di soggetti con hSBA $\geq 1:8$			hSBA GMT		
		Menveo	ACWY-PS	Valore P Menveo vs ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Valore P Menveo vs ACWY-PS
A		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 mesi	41% (27, 56)	43% (28, 59)	0,73	5,19 (3,34; 8,09)	6,19 (3,96; 9,66)	0,54
	5 anni	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 mesi	82% (68, 91)	52% (37, 68)	<0,001	29 (15, 57)	17 (8,55; 33)	0,22
	5 anni	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 mesi	92% (80, 98)	52% (37, 68)	<0,001	41 (26, 64)	10 (6,41; 16)	<0,001
	5 anni	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 mesi	78% (63, 88)	50% (35, 65)	0,001	34 (20, 57)	9,28 (5,5; 16)	<0,001
	5 anni	76% (62, 87)	50% (36, 64)	0,002	30 (18, 49)	8,25 (5,03; 14)	<0,001

Una dose di richiamo di Menveo è stata somministrata 5 anni dopo la vaccinazione primaria con Menveo o ACWY-PS. Sette giorni dopo la dose di richiamo il 98%-100% dei soggetti che in precedenza avevano ricevuto Menveo e il 73%-84% dei soggetti che in precedenza avevano ricevuto ACWY-PS sviluppavano hSBA $\geq 1:8$ contro i sierogruppi A, C, W-135 e Y. Un mese dopo la vaccinazione le percentuali dei soggetti con hSBA $\geq 1:8$ erano del 98%-100% e dell'84%-96%, rispettivamente.

7 e 28 giorni dopo la dose di richiamo è stato osservato un significativo aumento delle hSBA GMT contro tutti e quattro i sierogruppi (Tabella 8).

Tabella 8: Risposte alla dose di richiamo: risposte degli anticorpi battericidi alla dose di richiamo di Menveo somministrata 3 e 5 anni dopo la vaccinazione primaria con Menveo o ACWY-PS in soggetti di età compresa tra 11 e 17 anni

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

Sierogruppo	Tempistica	Percentuali di soggetti con hSBA \geq 1:8			hSBA GMT		
		V59P13E1 (3 anni dopo la vaccinazione)	V59P6E1 (5 anni dopo la vaccinazione)		V59P13E1 (3 anni dopo la vaccinazione)	V59P6E1 (5 anni dopo la vaccinazione)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
	2 anni	95% (84, 99)	-	-	55 (30, 101)	-	-

Immunogenicità negli adulti

Nello studio pivotal V59P13 sull'immunogenicità le risposte immunitarie a Menveo sono state valutate in adulti di età compresa tra 19 e 55 anni. I risultati sono presentati nella tabella 9. Nel sottogruppo di soggetti di età compresa tra 19 e 55 anni che erano sieronegativi al basale, la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un hSBA \geq 1:8 dopo una dose di Menveo era come segue: sierogruppo A 67% (582/875); sierogruppo C 71% (401/563); sierogruppo W-135 82% (131/160); sierogruppo Y 66% (173/263).

Tabella 9: Risposte di anticorpi battericidi nel siero dopo la somministrazione di Menveo un mese dopo la vaccinazione in soggetti di età compresa tra 19 e 55 anni

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

Nello studio V59P6E1 è stata valutata la comparsa della risposta immunitaria dopo la vaccinazione primaria con Menveo in soggetti sani di età compresa tra 18 e 22 anni. Sette giorni dopo la vaccinazione il 64% dei soggetti sviluppava hSBA \geq 1:8 contro il sierogruppo A e tra l'88% e il 90% dei soggetti aveva anticorpi battericidi contro i sierogruppi C, W-135 e Y. Un mese dopo la vaccinazione, il 92%-98% dei soggetti aveva hSBA \geq 1:8 contro i sierogruppi A, C, W-135 e Y. È stata osservata anche una robusta risposta immunitaria misurata come hSBA GMT contro tutti i sierogruppi a 7 giorni (GMT da 34 a 70) e a 28 giorni (GMT da 79 a 127) dopo una singola dose di vaccinazione.

Immunogenicità negli adulti più anziani

L'immunogenicità comparativa di Menveo vs. ACWY-PS è stata valutata in soggetti di età compresa tra 56 e 65 anni nello studio V59P17. La percentuale di soggetti con hSBA \geq 1:8 era non inferiore a ACWY-PS per tutti e quattro i sierogruppi e statisticamente superiore per i sierogruppi A e Y (Tabella 10).

Tabella 10: Immunogenicità di una dose di Menveo o ACWY-PS in adulti di età compresa tra 56 e 65 anni, misurata un mese dopo la vaccinazione

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

Dati disponibili nei bambini di età compresa tra 2 e 23 mesi

L'immunogenicità di Menveo in bambini di età compresa tra 2 e 23 mesi è stata valutata in diversi studi. Sebbene sia stato raggiunto un titolo hSBA superiore a 1:8 in un'alta percentuale di soggetti immunizzati con Menveo con uno schema posologico a 4 dosi, con percentuali inferiori raggiunte negli studi con schemi posologici a 2 dosi e dose singola, Menveo è stato comparato con un altro vaccino meningococcico solo in uno studio pivotal in cui non ha dimostrato una risposta almeno equivalente a quella di un vaccino coniugato monovalente di sierogruppo C (dopo dose singola a 12 mesi di età). I dati attualmente disponibili non sono sufficienti a stabilire l'efficacia di Menveo in bambini di età inferiore ai 2 anni. Per informazioni sull'uso pediatrico, vedere il paragrafo 4.2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano particolari pericoli per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Negli animali di laboratorio non sono state riscontrate reazioni avverse in coniglie gravide vaccinate o nella loro prole fino al giorno 29 successivo alla nascita.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Saccarosio
Potassio fosfato monobasico

Soluzione

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Conservare i flaconcini nell'astuccio di cartone per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma butilica con superficie rivestita di fluoropolimero) e soluzione in flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma butile).

Dimensione della confezione di una dose (2 flaconcini) o cinque dosi (10 flaconcini).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

I contenuti dei due diversi flaconcini (polvere di MenA e soluzione di MenCWY) devono essere miscelati prima della vaccinazione per ottenere 1 dose da 0,5 ml.

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

Con una siringa e un ago adatto (21G, lunghezza 40 mm o 21G, lunghezza 1 ½ pollici) prelevare tutto il contenuto del flaconcino della soluzione e iniettarlo nel flaconcino della polvere per ricostituire il componente coniugato MenA.

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

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

Prima dell'iniezione sostituire l'ago con uno idoneo alla somministrazione del vaccino. Verificare che non siano presenti bolle d'aria nella siringa prima di iniettare il vaccino.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010
Data del rinnovo più recente: 4 dicembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve indicare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto interessato.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità con l'Articolo 114 della Direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti sarà affidato a un laboratorio di stato o a un laboratorio designato a tale scopo.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo

beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco