Menveo
Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Menveo Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionslösung
Meningokokken-Gruppen A-, C-, W-135- und Y-Konjugat-Impfstoff

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,5 ml des rekonstituierten Impfstoffes) enthält:

(Ursprünglich im Pulver enthalten)
- Meningokokken-Gruppe A-Oligosaccharid 10 Mikrogramm
Konjugiert an *Corynebacterium diphtheriae* CRM_{197}-Protein 16,7 bis 33,3 Mikrogramm

(Ursprünglich in der Lösung enthalten)
- Meningokokken-Gruppe C-Oligosaccharid 5 Mikrogramm
Konjugiert an *Corynebacterium diphtheriae* CRM_{197}-Protein 7,1 bis 12,5 Mikrogramm
- Meningokokken-Gruppe W-135-Oligosaccharid 5 Mikrogramm
Konjugiert an *Corynebacterium diphtheriae* CRM_{197}-Protein 3,3 bis 8,3 Mikrogramm
- Meningokokken-Gruppe Y-Oligosaccharid 5 Mikrogramm
Konjugiert an *Corynebacterium diphtheriae* CRM_{197}-Protein 5,6 bis 10,0 Mikrogramm

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver und Lösung zur Injektion).
Festes, weißes bis cremefarbenes Pulver.
Die Lösung ist eine farblose, klare Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Menveo ist angezeigt zur aktiven Immunisierung von Kindern (ab 2 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen, bei denen das Risiko einer Exposition gegenüber *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y besteht, um eine invasive Erkrankung zu vermeiden.
Die Anwendung dieses Impfstoffes sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder (ab 2 Jahren), Jugendliche und Erwachsene

Menveo sollte als Einzeldosis (0,5 ml) verabreicht werden.
Um optimale Antikörperspiegel gegen alle im Impfstoff enthaltenen Serogruppen zu gewährleisten, sollte die Grundimmunisierung mit Menveo einen Monat vor einer potenziellen Exposition gegenüber *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y abgeschlossen sein. Bakterizide Antikörper (hSBA ≥ 1 : 8) wurden eine Woche nach der Impfung bei mindestens 64 % der Probanden beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 bzgl. Angaben zur Immunogenität gegenüber einzelnen Serogruppen).

Ältere Personen

Es liegen nur begrenzte Daten für die Altersgruppe von 56 bis 65 Jahren bzw. keine Daten für Personen > 65 Jahren vor.

Auffrischimpfung

Langzeitdaten zur Antikörperpersistenz nach der Impfung mit Menveo sind für einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren nach der Impfung verfügbar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Menveo kann Personen, die eine Grundimmunisierung mit Menveo, mit anderen Meningokokken-Konjugatimpfstoffen oder unkonjugierten Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoffen erhalten haben, als Auffrischimpfung verabreicht werden. Bei zuvor mit Menveo geimpften Personen sind Notwendigkeit sowie Zeitpunkt für eine solche Auffrischimpfung entsprechend den nationalen Empfehlungen festzulegen.

Kinder (unter 2 Jahren)

Sicherheit und Wirksamkeit von Menveo konnten bei Kindern unter 2 Jahren noch nicht nachgewiesen werden. Derzeit verfügbare Daten sind im Abschnitt 5.1 beschrieben, allerdings können keine Empfehlungen zur Dosierung gemacht werden.

Art der Anwendung

Menveo wird durch intramuskuläre Injektion, vorzugsweise in den Deltamuskel, verabreicht. Der Impfstoff darf nicht intravaskulär, subkutan oder intradermal injiziert werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem anderen Impfstoff müssen getrennte Injektionsstellen gewählt werden.

Hinweise zur Zubereitung und Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, oder Diphtherietoxoid (CRM_{197}), oder eine lebensbedrohliche Reaktion nach der früheren Verabreichung eines Impfstoffes mit ähnlichen Komponenten (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei anderen Impfstoffen sollte die Impfung mit Menveo bei Personen mit schweren akuten, fieberhaften Erkrankungen verschoben werden. Das Vorliegen einer leichten Infektion ist jedoch keine Gegenanzeige.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Injektion jedes Impfstoffes muss die für die Verabreichung verantwortliche Person alle notwendigen Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung allergischer oder sonstiger Reaktionen treffen. Dazu gehört die Aufnahme einer gründlichen Anamnese sowie des aktuellen Gesundheitszustands. Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen muss dafür gesorgt sein, dass für den Fall einer seltenen anaphylaktischen Reaktion nach Verabreichung des Impfstoffes eine entsprechende medizinische Behandlung und Überwachung sofort verfügbar sind.

Angstbedingte Reaktionen, einschließlich vasovagaler Reaktionen (Synkope), Hyperventilation oder stressbedingte Reaktionen können als psychogene Reaktion auf die Injektion eines Impfstoffes auftreten (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen). Im Vorfeld sollten geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Verletzungen im Falle einer Ohnmacht ergriffen werden.

Der Impfstoff darf unter keinen Umständen intravaskulär verabreicht werden.

Menveo bietet keinen Schutz gegen Infektionen, die durch andere, nicht im Impfstoff enthaltene Serogruppen von *N. meningitidis* verursacht werden.

Wie bei jedem anderen Impfstoff kann es vorkommen, dass nicht bei allen geimpften Personen eine schützende Immunantwort hervorgerufen wird (siehe Abschnitt 5.1).

In Studien mit Menveo zeigte sich ein Nachlassen der Titer bakterizider Serumantikörper gegen die Serogruppe A, wenn humanes Komplement im Test (hSBA) verwendet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Die klinische Relevanz eines Zurückgehens der hSBA-Antikörpertiter der Serogruppe A ist nicht bekannt. Wenn zu erwarten ist, dass bei einer Person, die vor ungefähr über einem Jahr bereits eine Menveo-Dosis erhalten hat, ein erhöhtes Risiko einer Exposition gegenüber Men A besteht, kann die Gabe einer Auffrischdosis in Erwägung gezogen werden.

Es liegen keine Daten hinsichtlich der Anwendbarkeit des Impfstoffes zur Prophylaxe nach erfolgter Exposition vor.

Bei Personen mit geschwächter Immunabwehr kann es sein, dass die Immunisierung nicht zu einer angemessenen Bildung von schützenden Antikörpern führt. Eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) ist zwar keine Gegenanzeige, dennoch wurde Menveo bei immungeschwächten Personen nicht eigens evaluiert. Personen mit Komplementmangel und Personen mit funktioneller oder anatomischer Asplenie entwickeln möglicherweise keine Immunantwort auf Meningokokken-Gruppen A-, C-, W-135- und Y-Konjugat-Impfstoffe.

Personen mit angeborener Komplementdefizienz (zum Beispiel C3- oder C5-Mangel) sowie Personen, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung des terminalen Komplements hemmen (z. B. Eculizumab), haben ein erhöhtes Risiko einer durch *Neisseria meningitidis* der Gruppen A, C, W-135 und Y verursachten invasiven Erkrankung, auch wenn sie Antikörper nach der Impfung mit Menveo entwickeln.

Aufgrund des Risikos von Hämatomen wurde Menveo nicht bei Personen, die an Thrombozytopenie oder Blutungsstörungen leiden bzw. mit Antikoagulanzien behandelt werden, evaluiert. Der behandelnde Arzt muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei Personen, bei denen nach einer intramuskulären Injektion ein erhöhtes Hämatomrisiko besteht, abwägen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.
Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Menveo kann gleichzeitig mit jedem der folgenden Impfstoffe verabreicht werden: monovalente und kombinierte Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfstoffe, Gelbfieber, Typhus (Vi-Polysaccharid), Japanische Enzephalitis, Tollwut und Meningokokken der Gruppe B (Bexsero).

Bei Jugendlichen (11 bis 18 Jahre) wurde Menveo in zwei Koadministrationsstudien entweder mit einem adsorbierten Kombinationsimpfstoff mit Tetanus-, reduzierter Diphtherie- und azellulärer Pertussiskomponente (Tdap) alleine oder mit Tdap und einem rekombinanten HPV-Vierfachimpfstoff gegen humane Papillomaviren (Typen 6, 11, 16 und 18) evaluiert. Beide Studien unterstützen die gleichzeitige Verabreichung der Impfstoffe.

In keiner der beiden Studien gab es Hinweise auf eine verstärkte Reaktogenität oder ein verändertes Sicherheitsprofil der Impfstoffe. Die Antikörperreaktion auf Menveo sowie auf die Diphtherie-, Tetanus- oder HPV-Impfstoffkomponenten wurde durch die gleichzeitige Verabreichung nicht nachteilig beeinflusst.

Die Verabreichung von Menveo einen Monat nach einer Impfung mit Tdap führte zu statistisch signifikant geringeren Seroreaktionen gegen die Serogruppe W-135. Da keine direkte Auswirkung auf die Seroprotektionsrate beobachtet wurde, ist die klinische Bedeutung derzeit noch unbekannt. Es gab Hinweise auf eine gewisse Suppression der Antikörperreaktion auf zwei der drei Pertussis-Antigene. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt. Nach der Impfung hatten über 97 % der Probanden messbare Pertussis-Titer gegen alle drei Pertussis-Antigene.

Für Kinder im Alter zwischen 2 und 10 Jahren liegen keine Daten zur Bewertung der Sicherheit und Immunogenität von anderen Kinderimpfstoffen vor, wenn diese gleichzeitig mit Menveo verabreicht werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Menveo mit anderen, oben nicht angeführten Impfstoffen wurde nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit einem anderen Impfstoff müssen getrennte Injektionsstellen, vorzugsweise auf der gegenüberliegenden Körperseite, gewählt werden. Es sollte überprüft werden, ob die Nebenwirkungen durch die gleichzeitige Verabreichung eines anderen Impfstoffes verstärkt auftreten.

Die Immunantwort kann bei Patienten unter immunsuppressiver Behandlung vermindert sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Derzeit liegen nur unzureichende Daten zur Anwendung von Menveo in der Schwangerschaft vor.

In präklinischen Studien zeigte Menveo keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, die Entwicklung des Embryos/Fötus, den Geburtsvorgang und die postnatale Entwicklung. In Anbetracht der Tatsache, dass durch *Neisseria meningitidis*-Bakterien der Serogruppen A, C, W-135 und Y eine schwere invasive Meningokokken-Erkrankung verursacht werden kann, sollte eine Schwangerschaft kein Ausschlussgrund für eine Impfung sein, wenn ein klares Expositionsrisiko besteht.

Obwohl nur unzureichende klinische Daten zur Verwendung von Menveo während der Stillzeit vorliegen, ist es unwahrscheinlich, dass die in der Muttermilch ausgeschiedenen Antikörper für den Säugling schädlich sein könnten. Daher kann Menveo bei Frauen in der Stillzeit angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In sehr seltenen Fällen wurde nach der Impfung über Schwindel berichtet. Das kann die Verkehrstüchtigkeit sowie die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vorübergehend beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:
Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig	(≥1/10)
Häufig	(≥1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)

Nicht bekannt (kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht bewertet werden)

Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Kinder zwischen 2 und 10 Jahren

In abgeschlossenen klinischen Studien wurden insgesamt 3.464 Probanden im Alter von 2 bis 10 Jahren mit Menveo geimpft. Das Sicherheitsprofil von Menveo bei Kindern zwischen 2 und 10 Jahren basiert auf Daten aus vier klinischen Studien, in denen 3.181 Probanden Menveo erhielten.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen auftraten, hielten gewöhnlich ein bis zwei Tage an und waren nicht schwer. Dazu gehörten folgende Nebenwirkungen:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Essstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Schläfrigkeit, Kopfschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hautausschlag

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen:

Häufig: Myalgie, Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reizbarkeit, allgemeines Unwohlsein, Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle (≤ 50 mm), Verhärtung an der Injektionsstelle (≤ 50 mm)
Häufig: Erythem an der Injektionsstelle (> 50 mm), Verhärtung an der Injektionsstelle (> 50 mm), Schüttelfrost, Fieber ≥ 38°C
Gelegentlich: Juckreiz an der Injektionsstelle

Personen zwischen 11 und 65 Jahren

Das Sicherheitsprofil von Menveo bei Jugendlichen und Erwachsenen basiert auf Daten aus fünf randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit 6.401 Teilnehmern (zwischen 11 und 65 Jahren), die Menveo erhielten. Unter den mit Menveo geimpften Personen waren 58,9 % zwischen 11 und 18 Jahren, 16,4 % zwischen 19 und 34 Jahren, 21,3 % zwischen 35 und 55 Jahren und 3,4 % zwischen 56 und 65 Jahren. Bei den beiden primären Sicherheitsstudien handelte es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte Prüfungen, an denen Personen zwischen 11 und 55 Jahren (N = 2.663) bzw. zwischen 19 und 55 Jahren (N = 1.606) teilnahmen.

Die Häufigkeit und der Schweregrad jeglicher lokaler, systemischer oder sonstiger unerwünschter Reaktionen waren im Allgemeinen in den Menveo-Gruppen aller Studien und innerhalb der Altersgruppen der Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar. Die Reaktogenität sowie die Nebenwirkungsraten waren bei den Probanden in der Altersgruppe von 56 bis 65 Jahren, die Menveo erhielten (N = 216), vergleichbar mit denen bei mit Menveo geimpften Personen zwischen 11 und 55 Jahren.

Die häufigsten lokalen und systemischen Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen auftraten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle und Kopfschmerzen.

In der nachstehenden Liste sind die in drei zulassungsrelevanten und zwei unterstützenden klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen nach Systemorganklassen geordnet aufgeführt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der klinischen Prüfungen beobachtet wurden, dauerten im Allgemeinen nur ein bis zwei Tage an und waren gewöhnlich nicht schwerwiegend.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Sehr häufig: Myalgie
Häufig: Arthralgie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle

(≤ 50 mm) und Verhärtung an der Injektionsstelle (≤ 50 mm), allgemeines Unwohlsein
Häufig: Erythem an der Injektionsstelle (> 50 mm), Verhärtung an der Injektionsstelle (> 50 mm), Fieber ≥ 38 °C, Schüttelfrost
Gelegentlich: Juckreiz an der Injektionsstelle

In der Gruppe der Jugendlichen waren die Sicherheit und Verträglichkeit des Impfstoffes besser, verglichen mit einem Tdap-Impfstoff. Bei gleichzeitiger oder nachfolgender Verabreichung von anderen Impfstoffen konnten keine grundlegenden Veränderungen festgestellt werden.

Anwendungserfahrungen nach der Markteinführung *(alle Altersgruppen)*

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich Anaphylaxie

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: tonische Konvulsion, Fieberkrampf, Synkope

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Schwindel

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Zellulitis an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, einschließlich ausgeprägter Schwellung der geimpften Extremität

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und
biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51–59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Meningokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AH08

Immunogenität

Durch die Messung der Produktion von Serogruppen-spezifischen antikapsulären Antikörpern mit bakterizider Aktivität wurde auf die Wirksamkeit von Menveo geschlossen. Die Titer bakterizider Antikörper im Serum (SBA) wurden unter Verwendung von Humanserum als Ausgangsmaterial für das exogene Komplement (hSBA) gemessen. Der hSBA war das ursprüngliche Korrelat zum Schutz gegen Meningokokken-Erkrankungen.

Die Immunogenität wurde in randomisierten, multizentrischen, aktiv kontrollierten klinischen Studien evaluiert, an denen Kinder (2–10 Jahre), Jugendliche (11–18 Jahre), Erwachsene (19–55 Jahre) und ältere Personen (56–65 Jahre) teilnahmen.

Immunogenität bei Kindern von 2 bis 10 Jahren

In der Hauptstudie V59P20 wurde die Immunogenität von Menveo mit ACWY-D verglichen; 1.170 Kinder wurden mit Menveo geimpft und 1.161 erhielten den Vergleichsimpfstoff in den Per-Protokoll-Populationen. In den zwei unterstützenden Studien V59P8 und V59P10 wurde die Immunogenität von Menveo mit ACWY-PS verglichen.

In der randomisierten, Beobachter-verblindeten Hauptstudie V59P20, in der die Teilnehmer nach dem Alter stratifiziert wurden (2 bis 5 Jahre und 6 bis 10 Jahre), wurde die Immunogenität einer Einzeldosis Menveo einen Monat nach der Impfung mit der Einzeldosis ACWY-D verglichen. Die Immunogenitätsergebnisse einen Monat nach der Immunisierung mit Menveo bei Probanden im Alter von 2–5 Jahren und 6–10 Jahren sind in untenstehender Tabelle 1 zusammengefasst.

In einer anderen randomisierten Beobachter-verblindeten Studie (V59P8) wurden Kinder in den USA entweder mit einer Einzeldosis Menveo (N = 284) oder ACWY-PS (N = 285) immunisiert. Bei den Kindern im Alter von 2–10 Jahren sowie in jeder Altersschicht (2–5 und 6–10 Jahre) waren die Immunantwort, gemessen am Prozentsatz der Probanden mit einer Seroreaktion, hSBA ≥ 1 : 8 und GMT, dem Vergleichsimpfstoff ACWY-PS nicht nur nicht unterlegen, sondern alle diese Ergebnisse waren statistisch signifikant höher als die Vergleichswerte für alle Serogruppen und alle Immunmessungen einen Monat nach der Immunisierung. Ein Jahr nach der Impfung zeigte Menveo weiterhin statistisch signifikant höhere Ergebnisse als ACWY-PS hinsichtlich der Serogruppen A, W-135 und Y, gemessen am Prozentsatz von Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 sowie den GMT. Menveo war bezüglich dieser Endpunkte für die Serogruppe C nicht unterlegen (Tabelle 2 auf Seite 4). Die klinische Relevanz von höheren Immunantworten nach der Immunisierung ist nicht bekannt.

In einer randomisierten, Beobachter-verblindeten Studie (V59P10), die in Argentinien durchgeführt wurde, wurden Kinder entweder mit einer Einzeldosis Menveo (N = 949) oder ACWY-PS (N = 551) immunisiert. Die Immunogenität wurde in einer Untergruppe von 150 Probanden in jeder Impfstoffgruppe beurteilt. Die in der Altersgruppe der Zwei- bis Zehnjährigen beobachtete Immunantwort auf Menveo war 1 Monat nach der Immunisierung, gemessen am Prozentsatz von Probanden mit einer Seroreaktion, hSBA ≥ 1 : 8 und GMT, jener auf ACWY-PS nicht unterlegen.

Eine randomisierte, Beobachter-verblindete Studie wurde bei Kindern zwischen 12 und 59 Monaten in Finnland und Polen durchgeführt (V59P7). Insgesamt befanden sich 199 Probanden zwischen 2 und 5 Jahren in der Menveo-per-Protokoll-Immunogenitätspopulation und 81 Probanden zwischen 3 und 5 Jahren in der ACWY-PS-Gruppe.

Einen Monat nach der ersten Impfung waren die Prozentsätze mit hSBA ≥ 1 : 8 in der Menveogruppe für alle vier Serogruppen konstant höher (63 % vs. 39 %, 46 % vs. 39 %, 78 % vs. 59 % bzw. 65 % vs. 57 % für Menveo, verglichen mit ACWY-PS für die Serogruppen A, C, W-135 bzw. Y).

In einer in den USA durchgeführten randomisierten Beobachter-verblindeten Studie (V59_57) wurde die Immunogenität einer 2-Dosen-Serie mit einer Einzeldosis von Menveo bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren sowie von 6 bis 10 Jahren verglichen (N = 715).

Vor der Impfung betrug der Prozentsatz von Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 in den beiden Altersgruppen 1 % – 5 % für Serogruppe A, 13 % – 28 % für Serogruppe C, 42 % – 64 %

Tabelle 1: Bakterizide Antikörperantwort im Serum von Probanden im Alter von 2–5 Jahren und 6–10 Jahren einen Monat nach Immunisierung mit Menveo

Serogruppe	2–5 Jahre		6–10 Jahre	
	hSBA ≥ 1 : 8 (95 % KI)	hSBA-GMT (95 % KI)	hSBA ≥ 1 : 8 (95 % KI)	hSBA-GMT (95 % KI)
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)

Tabelle 2: Immunogenität einer Dosis Menveo oder ACWY-PS bei Probanden im Alter von 2 bis 10 Jahren, gemessen einen Monat und zwölf Monate nach der Impfung

Serogruppe	1 Monat nach der Impfung				12 Monate nach der Impfung			
	hSBA ≥ 1:8 (95 % KI)		hSBA-GMT (95 % KI)		hSBA ≥ 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)

Tabelle 3: Persistenz der Immunantwort 5 Jahre nach der Grundimmunisierung mit Menveo und Immunantworten 1 Monat nach einer Boosterdosis bei Probanden im Alter zwischen 2 und 5 Jahren sowie zwischen 6 und 10 Jahren zum Zeitpunkt der Grundimmunisierung

Serogruppe	2–5 Jahre				6–10 Jahre			
	Persistenz nach 5 Jahren		1 Monat nach der Boosterdosis		Persistenz nach 5 Jahren		1 Monat nach der Boosterdosis	
	hSBA ≥ 1:8 (95 % KI)	hSBA-GMT (95 % KI)	hSBA ≥ 1:8 (95 % KI)	hSBA-GMT (95 % KI)	hSBA ≥ 1:8 (95 % KI)	hSBA-GMT (95 % KI)	hSBA ≥ 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)

für Serogruppe W-135 und 6 % – 19 % für Serogruppe Y. Einen Monat nach der Impfung wurden für beide Altersgruppen in der 2-Dosen-Gruppe bzw. der Einzeldosisgruppe folgende Anteile von Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 nachgewiesen:
90 % – 95 % bzw. 76 % – 80 % für Serogruppe A, 98 % – 99 % bzw. 76 % – 87 % für Serogruppe C, 99 % bzw. 93 % – 96 % für Serogruppe W-135 und 96 % bzw. 65 % – 69 % für Serogruppe Y. In beiden Altersgruppen waren die GMT einen Monat nach der Impfung in der 2-Dosen-Gruppe höher als in der Einzeldosisgruppe; dieser Unterschied war jedoch in der Gruppe der älteren Probanden weniger ausgeprägt.

Ein Jahr nach der letzten Impfung waren die Anteile der Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 nach der 2-Dosen-Serie und der Einzeldosis jeweils niedriger als 1 Monat nach der Impfung (30 % nach der 2-Dosen-Serie bzw. 11 % – 20 % nach der Einzeldosis für Serogruppe A; 61 % – 81 % bzw. 41 % – 55 % für Serogruppe C; 92 % – 94 % bzw. 90 % – 91 % für Serogruppe W-135; 67 % – 75 % bzw. 57 % – 65 % für Serogruppe Y). Die Unterschiede bei den hSBA-GMT zwischen der 2-Dosen-Gruppe und der Einzeldosisgruppe waren 1 Jahr nach der Impfung weniger ausgeprägt als 1 Monat nach der Impfung.

Der klinische Nutzen einer 2-Dosen-Impfserie bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren ist nicht bekannt.

Persistenz der Immunantwort und Immunantwort auf eine Boosterdosis bei Kindern zwischen 2 und 10 Jahren

5 Jahre nach der Grundimmunisierung wurde die Antikörperpersistenz in der Studie V59P20E1 untersucht, die eine Erweiterung der Studie V59P20 darstellt. Antikörperpersistenz gegen die Serogruppen C, W-135 und Y konnte nachgewiesen werden, wobei die Anteile der Patienten mit hSBA ≥ 1 : 8 bei Probanden im Alter zwischen 2 und 5 Jahren sowie zwischen 6 und 10 Jahren gegen die Serogruppe C bei 32 % bzw. 56 %, gegen die Serogruppe W-135 bei 74 % bzw. 80 % und gegen die Serogruppe Y bei 48 % bzw. 53 % lagen. Die entsprechenden GMTs lagen für die Serogruppe C bei 6,5 bzw. 12, für die Serogruppe W-135 bei 19 bzw. 26 sowie für die Serogruppe Y bei 8,13 bzw. 10. Für die Serogruppe A hatten 14 % bzw. 22 % der Probanden im Alter zwischen 2 und 5 Jahren bzw. zwischen 6 bis 10 Jahren hSBA ≥ 1 : 8 (GMTs: 2,95 bzw. 3,73).

5 Jahre nach der Grundimmunisierung mit einer Einzeldosis erhielten die Kinder eine Boosterdosis Menveo. Alle Probanden beider Altersgruppen hatten hSBA ≥ 1 : 8 gegen alle Serogruppen; die entsprechenden Antikörper-Titer waren im Vergleich zu denjenigen nach der Grundimmunisierung um

Tabelle 4: Bakterizide Antikörperantwort im Serum von Probanden zwischen 11 und 18 Jahren einen Monat nach Immunisierung mit Menveo

Serogruppe	N	GMT (95 % KI)	hSBA ≥ 1 : 8 (95 % KI)
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)

Tabelle 5: Immunogenität einer Dosis von Menveo oder ACWY-PS bei Jugendlichen, gemessen einen Monat nach der Impfung

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

Tabelle 6: Persistenz der Immunantwort ungefähr 21 Monate, 3 Jahre und 5 Jahre nach der Impfung mit Menveo (die Probanden waren zum Zeitpunkt der Impfung 11 bis 18 Jahre alt)

Serogruppe	Zeitpunkt	Anteil der Probanden (%) mit hSBA ≥ 1 : 8	hSBA-GMT
		Menveo	**Menveo**
A		N = 100	N = 100
	21 Monate	45 (35, 55)	6,57 (4,77 – 9,05)
	3 Jahre	38 (28, 48)	5,63 (3,97 – 7,99)
	5 Jahre	35 (26, 45)	4,43 (3,13 – 6,26)
C		N = 100	N = 100
	21 Monate	61 (51, 71)	11 (8,12 – 15)
	3 Jahre	68 (58, 77)	16 (11 – 25)
	5 Jahre	64 (54, 73)	14 (8,83 – 24)
W-135		N = 99	N = 99
	21 Monate	86 (77, 92)	18 (14 – 25)
	3 Jahre	85 (76, 91)	31 (21 – 46)
	5 Jahre	85 (76, 91)	32 (21 – 47)
Y		N = 100	N = 100
	21 Monate	71 (61, 80)	14 (10 – 19)
	3 Jahre	69 (59, 78)	14 (9,68 – 20)
	5 Jahre	67 (57, 76)	13 (8,8 – 20)

ein Mehrfaches höher (Tabelle 3 auf Seite 4).

Immunogenität bei Personen ab 11 Jahren

In der Hauptstudie (V59P13) erhielten Jugendliche oder Erwachsene entweder eine Dosis Menveo (N = 2.649) oder ACWY-D als Vergleichsimpfstoff (N = 875). Serumproben wurden sowohl vor als auch 1 Monat nach der Impfung genommen.

In einer anderen Studie (V59P6), die an 524 Jugendlichen durchgeführt wurde, wurde die Immunogenität von Menveo mit jener von Meningokokken-Polysaccharid-Vierfachimpfstoff (ACWY-PS) verglichen.

Immunogenität bei Jugendlichen

In der Altersgruppe der 11 – 18-jährigen Probanden wurde in der Hauptstudie V59P13 die Immunogenität einer Menveo-Einzeldosis einen Monat nach Impfung mit ACWY-D verglichen. Die Ergebnisse der Immunogenität, einen Monat nach Verabreichung von Menveo, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

In der Untergruppe der 11 – 18-jährigen Probanden mit seronegativen Ausgangswerten (hSBA < 1 : 4) war der Anteil der Personen, die nach einer Dosis von Menveo einen hSBA von ≥ 1 : 8 erreichten, wie folgt: Serogruppe A 75 % (780/1.039); Serogruppe C 80 % (735/923); Serogruppe W-135 94 % (570/609); Serogruppe Y 81 % (510/630).

In der Nicht-Unterlegenheitsstudie V59P6 wurde die Immunogenität bei Jugendlichen zwischen 11 und 17 Jahren beurteilt, die randomisiert entweder Menveo oder ACWY-PS erhielten. Im Hinblick auf alle vier Serogruppen (A, C, W-135 und Y) erwies sich Menveo gegenüber dem ACWY-PS-Impfstoff als nicht unterlegen. Die Daten basieren auf der Seroreaktion, dem Prozentsatz, der hSBA von ≥ 1 : 8 erreichte, sowie den GMT.

Siehe Tabelle 5.

Ein Jahr nach der Impfung zeigte sich in derselben Probandengruppe, dass ein höherer Prozentsatz der mit Menveo immunisierten Personen hSBA ≥ 1 : 8 für die Serogruppen C, W-135 und Y aufwiesen, verglichen mit ACWY-PS. Für die Serogruppe A zeigten beide Gruppen vergleichbare Werte. Ähnliche Ergebnisse wurden im Vergleich der hSBA-GMT beobachtet.

Persistenz der Immunantwort und Immunantwort auf eine Boosterdosis bei Jugendlichen

In der Studie V59P13E1 wurde die Persistenz der Immunantwort gegen die Serogruppen A, C, W-135 und Y 21 Monate, 3 Jahre und 5 Jahre nach der Grundimmunisierung untersucht, wobei die Probanden zum Zeitpunkt der Impfung zwischen 11 und 18 Jahre alt waren. Der Anteil von Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 gegen die Serogruppen C, W-135 und Y blieb in der Menveo-Gruppe 21 Monate bis 5 Jahre nach der Impfung konstant. Hinsichtlich der Serogruppe A sank er mit der Zeit leicht ab (Tabelle 6). 5 Jahre nach der Grundimmunisierung war der Anteil der Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 gegen alle vier Serogruppen in der Menveo-Gruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe mit ungeimpften Probanden.

3 Jahre nach der Grundimmunisierung mit Menveo oder ACWY-D wurde eine Boosterdosis Menveo verabreicht. Einen Monat nach der Auffrischimpfung mit Menveo zeigten beide Gruppen eine starke Immunantwort (100 % der Probanden hatten hSBA ≥ 1 : 8 gegen alle Serogruppen), die im Verlauf von 2 Jahren nach der Auffrischimpfung hinsichtlich der Serogruppen C, W-135 und Y (87 bis 100 % der Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 gegen die verschiedenen Serogruppen) anhielt. Der Anteil von Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 gegen die Serogruppe A war leicht rückläufig, jedoch mit 77 bis 79 % immer noch hoch. Die GMT gingen mit der Zeit wie erwartet zurück, waren jedoch immer noch 2- und 8-mal höher als die Werte vor der Auffrischimpfung (Tabelle 8 auf Seite 7).

In der Studie V59P6E1 war ein Jahr nach der Impfung mit Menveo der Anteil der Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 gegen die Serogruppen C, W-135 und Y deutlich höher als ein Jahr nach der Impfung mit einem ACWY-PS-Impfstoff. Hinsichtlich der Serogruppe A war der Anteil in beiden Gruppen vergleichbar. Die hSBA-GMT für die Serogruppen W-135 und Y waren bei den Probanden, die Menveo erhalten hatten, höher. 5 Jahre nach der Impfung mit Menveo war der Anteil der Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 für die Serogruppen C und Y deutlich höher als bei denjenigen, die 5 Jahre zuvor mit ACWY-PS geimpft wurden. Höhere hSBA-GMT wurden für die Serogruppen W-135 und Y beobachtet (Tabelle 7).

5 Jahre nach der Grundimmunisierung mit Menveo oder ACWY-PS wurde eine Auffrischimpfung mit Menveo verabreicht. 7 Tage nach der Auffrischimpfung erreichten 98 bis 100 % der Probanden, die zuvor Menveo erhalten hatten, und 73 bis 84 % der Probanden, die ACWY-PS erhalten haben, einen hSBA ≥ 1 : 8 gegen die Serogruppen A, C, W-135 und Y. Einen Monat nach der Impfung lag der Anteil der Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 bei jeweils 98 bis 100 % bzw. 84 bis 96 %.

Ein signifikanter Anstieg der hSBA-GMT gegen alle vier Serogruppen wurde ebenfalls 7 und 28 Tage nach der Auffrischimpfung beobachtet (Tabelle 8 auf Seite 7).

Immunogenität bei Erwachsenen

In der Hauptstudie zur Immunogenität, V59P13, wurden die Immunantworten auf Menveo bei Erwachsenen zwischen 19 und 55 Jahren beurteilt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 9 auf Seite 8 präsentiert. In der Untergruppe der Probanden zwischen 19 und 55 Jahren, die bei der Ausgangsuntersuchung seronegativ waren, war der Prozentsatz der Personen, die nach einer Menveo-Dosis einen hSBA von ≥ 1 : 8 erreichten, wie folgt: Serogruppe A 67 % (582/875); Serogruppe C 71 % (401/563); Serogruppe W-135 82 % (131/160); Serogruppe Y 66 % (173/263).

Das Einsetzen der Immunantwort nach der Grundimmunisierung mit Menveo bei gesunden Probanden im Alter von 18 bis 22 Jahren wurde in der Studie V59P6E1 untersucht. 7 Tage nach der Impfung zeigten 64 % der Probanden hSBA ≥ 1 : 8 gegen die Serogruppe A und 88 bis 90 % der Probanden hatten bakterizide Antikörperantworten gegen die Serogruppen C, W-135 und Y. Einen Monat nach der Impfung erreichten 92 bis 98 % der Probanden einen hSBA ≥ 1 : 8 gegen die Serogruppen A, C, W-135 und Y. Eine starke Immunantwort, nachgewiesen mittels hSBA-GMT gegen alle Serogruppen, wurde ebenfalls 7 (GMT 34 bis 70) und 28 Tage (GMT 79 bis 127) nach der Verabreichung einer Dosis des Impfstoffes beobachtet.

Immunogenität bei älteren Personen

Die Immunogenität von Menveo im Vergleich mit ACWY-PS wurde bei Probanden im Alter zwischen 56 und 65 Jahren in der Studie V59P17 evaluiert. Der Prozentsatz der Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8 war gegenüber ACWY-PS hinsichtlich aller Serogruppen nicht unterlegen und hinsichtlich der Serogruppen A und Y statistisch überlegen (Tabelle 10 auf Seite 8).

Verfügbare Daten bei Kindern zwischen 2 und 23 Monaten

Die Immunogenität von Menveo bei Kindern zwischen 2 und 23 Monaten ist im Rahmen mehrerer Studien untersucht worden. Obwohl ein hoher Prozentsatz der Probanden, die 4 Dosen Menveo erhalten hatten, hSBA-Titer über 1:8 erreichten – der Prozentsatz nach der Verabreichung von 2 Dosen Menveo oder nur einer Dosis Menveo war geringer –, wurde Menveo lediglich im Rahmen einer Hauptstudie mit einem anderen Meningokokken-Impfstoff verglichen, in der es keine Immunantwort zeigen konnte, die mindestens gleich stark war wie die eines monovalenten Impfstoffes gegen die Serogruppe C (nach Verabreichung einer einzelnen Dosis im Alter von 12 Monaten). Derzeit vorliegende Daten sind nicht ausreichend, um die Wirksamkeit von Menveo bei Kindern unter 2 Jahren aufzuzeigen. Für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

Tabelle 7: Persistenz der Immunantwort ungefähr 12 Monate und 5 Jahre nach der Impfung mit Menveo bzw. ACWY-PS (die Probanden waren zum Zeitpunkt der Impfung 11 bis 18 Jahre alt)

Serogruppe	Zeitpunkt	Anteil der Probanden mit hSBA ≥ 1 : 8			hSBA-GMT		
		Menveo	ACWY-PS	p-Wert Menveo vs. ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	p-Wert Menveo vs. ACWY-PS
A		N = 50	N = 50		N = 50	N = 50	
	12 Monate	41 % (27, 56)	43 % (28, 59)	0,73	5,19 (3,34, 8,09)	6,19 (3,96, 9,66)	0,54
	5 Jahre	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 Monate	82 % (68, 91)	52 % (37, 68)	< 0,001	29 (15, 57)	17 (8,55, 33)	0,22
	5 Jahre	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 Monate	92 % (80, 98)	52 % (37, 68)	< 0,001	41 (26, 64)	10 (6,41, 16)	< 0,001
	5 Jahre	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 Monate	78 % (63, 88)	50 % (35, 65)	0,001	34 (20, 57)	9,28 (5,5, 16)	< 0,001
	5 Jahre	76 % (62, 87)	50 % (36, 64)	0,002	30 (18, 49)	8,25 (5,03, 14)	< 0,001

Tabelle 8: Immunantwort auf die Auffrischimpfung: Bakterizide Antikörperantworten nach der Auffrischimpfung mit Menveo, 3 oder 5 Jahre nach der Grundimmunisierung mit Menveo oder ACWY-PS bei Probanden im Alter von 11 bis 17 Jahren

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus konventionellen Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Anwendung sowie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Tierversuchen mit Kaninchen wurden keine unerwünschten Reaktionen bei geimpften Muttertieren oder deren Nachkommenschaft bis zum 29. Tag nach der Geburt beobachtet.
Bei weiblichen Kaninchen, die Menveo vor der Paarung und während der Schwangerschaft erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Saccharose
Kaliumdihydrogenphosphat

Lösung

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf ausschließlich mit den unter Abschnitt 6.6 angeführten Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Das rekonstituierte Arzneimittel ist sofort zu verwenden. Es wurde jedoch gezeigt, dass das Arzneimittel nach der Rekonstitution bei Aufbewahrung unter 25 °C bis zu 8 Stunden chemisch und physikalisch stabil bleibt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Tabelle 9: Bakterizide Antikörperantwort im Serum von Probanden zwischen 19 und 55 Jahren einen Monat nach Immunisierung mit Menveo

Serogruppe	N	GMT (95 % KI)	hSBA ≥ 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)

Tabelle 10: Immunogenität einer Dosis von Menveo oder ACWY-PS bei Erwachsenen zwischen 56 und 65 Jahren, gemessen einen Monat nach der Impfung

Serogruppe	Menveo hSBA ≥ 1:8 (95 % KI)	ACWY-PS hSBA ≥ 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)

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit Stopfen (Butylgummi mit Fluorpolymerbeschichteter Oberfläche) und Lösung in Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit Stopfen (Butylgummi).

Packungen mit einer Dosis (2 Durchstechflaschen), fünf Dosen (10 Durchstechflaschen) oder zehn Dosen (20 Durchstechflaschen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Verabreichung von Menveo ist die Rekonstitution des Pulvers (in der Durchstechflasche) mit der Lösung (in der Durchstechflasche) erforderlich.

Der Inhalt der beiden Durchstechflaschen (MenA Pulver und MenCWY Lösung) ist vor der Durchführung der Impfung zu mischen, was eine Dosis von 0,5 ml ergibt.

Die Komponenten des Impfstoffes sollten vor und nach der Rekonstitution visuell kontrolliert werden.

Mit Hilfe einer Spritze und einer geeigneten Nadel (21G, 40 mm Länge oder 21G, 1½″ Länge) den gesamten Inhalt der Durchstechflasche mit der Lösung aufziehen und in die Durchstechflasche mit dem Pulver injizieren, um die MenA-Konjugat-Komponente zu rekonstituieren.

Die Durchstechflasche auf den Kopf drehen und kräftig schütteln. Anschließend 0,5 ml des rekonstituierten Produkts entnehmen. Beachten Sie bitte, dass es durchaus normal ist, wenn eine kleine Menge der Flüssigkeit nach der Dosisentnahme in der Durchstechflasche zurückbleibt.

Nach der Rekonstitution ist der Impfstoff eine klare, farblose bis hellgelbe Lösung, die frei von sichtbaren Fremdkörpern ist. Sollten Fremdkörper gefunden werden und/oder sollte der Impfstoff ein anderes Aussehen haben, muss der Impfstoff entsorgt werden.

Vor der Injektion muss die Nadel, die zur Entnahme verwendet wurde, durch eine Nadel, die zur Verabreichung geeignet ist, ausgewechselt werden. Stellen Sie vor der Verabreichung des Impfstoffes sicher, dass sich keine Luftblasen in der Spritze befinden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/614/002
EU/1/10/614/003
EU/1/10/614/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. März 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023/1

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1223385
Service Fax: 0800 5555545
E-Mail: de.impfservice@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de

PAE 25258

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt