

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mencevax ACWY – polvere e solvente per soluzione iniettabile in una siringa preriempita
Vaccino meningococcico polisaccaridico gruppi A, C, Y e W₁₃₅

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo A polisaccaride	50 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo C polisaccaride	50 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo Y polisaccaride	50 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo W ₁₃₅ polisaccaride	50 µg

Eccipienti con effetto noto

Questo prodotto contiene 77 micromoli di sodio per dose (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in una siringa preriempita.
La polvere è bianca. Il solvente è chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva di bambini di età superiore a 2 anni, di adolescenti e di adulti contro la meningite invasiva causata dai meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y.

Mencevax ACWY deve essere impiegato in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una dose da 0,5 ml.

I soggetti per i quali rimane elevato il rischio di contrarre la meningite invasiva possono essere rivaccinati a intervalli (vedere persistenza della risposta immunitaria nel paragrafo 5.1). Gli intervalli devono essere stabiliti in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Mencevax ACWY in bambini fino a 2 anni di età non sono state stabilite.

Metodo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Mencevax ACWY deve essere somministrato solo tramite iniezione sottocutanea profonda.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di Mencevax ACWY.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Mencevax ACWY deve essere posticipata in soggetti affetti da malattia febbrile acuta grave. La presenza di un'infezione minore, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, in caso di reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino deve essere sempre immediatamente disponibile un appropriato trattamento medico.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

La vaccinazione deve essere preceduta da una revisione dell'anamnesi del paziente (con particolare attenzione alle vaccinazioni precedenti e alla possibile insorgenza di effetti indesiderati) e da visita medica.

Mencevax ACWY non deve essere in alcun caso somministrato per via endovenosa o intradermica.

Mencevax ACWY fornisce protezione solo contro *Neisseria meningitidis* gruppo A, C, W₁₃₅ e Y. Non può essere garantita la protezione in ogni soggetto vaccinato. In pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressori o pazienti con immunodeficienza, può non essere ottenuta una risposta adeguata.

Persone con deficit del complemento ereditari (per esempio, deficit C5 o C3) e persone che ricevono trattamenti che inibiscono l'attivazione del complemento terminale (per esempio, eculizumab) presentano un rischio aumentato di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* sierogruppi A, C, W₁₃₅ e Y, anche se sviluppano anticorpi in seguito a vaccinazione con Mencevax ACWY.

I polisaccaridi gruppo C, W₁₃₅ e Y sono scarsamente immunogeni nei bambini di età inferiore ai 24 mesi. Il polisaccaride gruppo A induce una risposta anticorpale nei bambini a partire dai 6 mesi di età. Tuttavia, la risposta è inferiore a quella osservata nei soggetti di età superiore e può essere transitoria.

Persistenza dei titoli anticorpali battericidi sierici

Studi con Mencevax ACWY hanno mostrato un declino dei titoli anticorpali battericidi sierici, in particolare contro MenW e MenY negli adolescenti e negli adulti quando utilizzano rSBA, e contro MenA, MenC, MenW e MenY nei bambini di età 2-10 anni quando si utilizza complemento umano nel test (hSBA) (vedere paragrafo 5.1).

La rilevanza clinica della diminuzione dei titoli anticorpali è sconosciuta e i dati suggeriscono che la rivaccinazione può essere adatta per le persone ad alto rischio di esposizione alla *Neisseria meningitidis*. L'utilizzo di vaccini coniugati è raccomandato entro i due anni successivi alla somministrazione della dose precedente di Mencevax ACWY, quando si ritiene necessaria la rivaccinazione. Il vaccino polisaccaridico di

gruppo C può indurre iporesponsività immunologica ad ulteriori dosi di vaccino polisaccaridico C o di vaccino coniugato per il meningococco di gruppo C..

Il rischio di iporesponsività preclude l'uso di vaccini polisaccaridi non coniugati per la rivaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

Il solvente del vaccino contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso con altri vaccini

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Mencevax ACWY e di altri vaccini. Qualora la somministrazione concomitante con altri vaccini iniettabili non possa essere evitata, utilizzare siti di iniezione differenti.

Uso con farmaci immunosoppressori sistemici

Vedere paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è un quantitativo limitato di dati sull'uso di Mencevax ACWY in donne in gravidanza. Gli studi sull'animale per quanto concerne la tossicità riproduttiva sono insufficienti (vedere paragrafo 5.3).

Mencevax ACWY deve essere impiegato in gravidanza solo quando evidentemente necessario ed i possibili vantaggi superino i rischi potenziali per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se Mencevax ACWY venga escreto nel latte umano.

Mencevax ACWY deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superino i rischi potenziali.

Fertilità

Non sono disponibili dati concernenti studi sulla fertilità.

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

Mencevax ACWY può causare sonnolenza o vertigini. Questi effetti possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il seguente profilo di sicurezza è basato sui dati di studi clinici nei quali più di 2200 soggetti hanno ricevuto Mencevax ACWY.

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono stati dolore al sito di iniezione, arrossamento al sito di iniezione, irritabilità, sonnolenza, cefalea e affaticamento.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante tali studi, sono stati per lo più riportati entro 48 ore dalla vaccinazione.

Tabella degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati considerati come almeno possibilmente correlati alla vaccinazione, sono stati classificati in base alla frequenza come segue.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

Comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Studi clinici		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Comune	Appetito ridotto
<u>Disturbi psichiatrici</u>	Molto comune	Irritabilità
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Molto comune	Sonnolenza, cefalea
	Non comune	Capogiro, ipoestesia
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Comune	Sintomi gastrointestinali, ad esempio nausea, vomito e diarrea
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Molto comune	Dolore e arrossamento al sito di iniezione, affaticamento
	Comune	Febbre, gonfiore al sito di iniezione
	Non comune	Anestesia in sede di iniezione ed ematoma in sede di iniezione
Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	Non Nota*	Reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche e anafilattoidi
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Non Nota*	Orticaria, rash, edema angioneurotico
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Non Nota*	Artralgia, rigidità muscoloscheletrica
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Non Nota*	Sintomi simil-influenzali, brividi

**Queste reazioni sono state segnalate spontaneamente, pertanto non è possibile definire la loro frequenza in maniera affidabile.*

In uno studio OMS condotto in Ghana, Mencevax ACWY è stato somministrato a 177 adulti. In questo studio sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune: indolenzimento al sito di iniezione

Comune: indurimento al sito 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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio (fino a 10 volte la dose raccomandata) durante la sorveglianza post-marketing. Gli effetti indesiderati segnalati in seguito a sovradosaggio sono stati simili a quelli segnalati con la normale somministrazione del vaccino.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici, codice ATC: J07AH04

Dati di immunogenicità

Mencevax ACWY stimola gli anticorpi con attività battericida contro i meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y.

L'immunogenicità è stata misurata con un saggio dell'Attività Battericida Sierica utilizzando complemento di coniglio (rSBA). Un titolo degli anticorpi battericidi $\geq 1:8$ è considerato un correlato immunologico dell'efficacia protettiva contro i meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y.

L'immunogenicità di una dose di Mencevax ACWY è stata valutata in studi su più di 2200 soggetti a partire dai 2 anni di età condotti nell'ambito dello sviluppo clinico di Mencevax ACWY e del vaccino meningococcico gruppi A, C, W₁₃₅ e Y coniugato al tossoide tetanico (MenACWY-TT).

La risposta vaccinale (VR) è stata definita come:

- titoli rSBA ≥ 32 per i soggetti inizialmente sieronegativi (con titolo rSBA pre-vaccinazione $< 1:8$)
- incremento pari almeno a 4 volte dei titoli rSBA tra pre- e post-vaccinazione per i soggetti inizialmente sieropositivi (con titoli rSBA pre-vaccinazione $\geq 1:8$).

Immunogenicità in bambini di età 2-10 anni

Tabella 1: risposte degli anticorpi battericidi (rSBA*) in bambini di età 2-10 anni 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Età)	Gruppo		N	VR (95%IC)	N	GMT (95%IC)
Studio MenACWY-TT-038 (2-10 anni)	A	Mencevax ACWY	192	64,6% (57,4; 71,3)	247	2283 (2023; 2577)
		MenACWY-TT	594	89,1% (86,3; 91,5)	739	6343 (5998; 6708)
	C	Mencevax ACWY	234	89,7% (85,1; 93,3)	248	1317 (1043; 1663)
		MenACWY-TT	691	96,1% (94,4; 97,4)	742	4813 (4342; 5335)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	236	82,6% (77,2; 87,2)	250	2158 (1815; 2565)
		MenACWY-TT	691	97,4% (95,9; 98,4)	742	11543 (10873; 12255)

	Y	Mencevax ACWY	240	68,8% (62,5; 74,6)	250	2613 (2237; 3052)
		MenACWY-TT	723	92,7% (90,5; 94,5)	742	10825 (10233; 11452)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta nellacoorte in accordo al protocollo (ATP).

* test eseguiti presso i laboratori GSK

Immunogenicità in adolescenti di età 11-17 anni e adulti di età 18-55 anni

Tabella 2: risposte degli anticorpi battericidi (rSBA*) in adolescenti di età 11-17 anni e adulti di 18-55 anni 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Età)	Gruppo		N	VR (95%IC)	N	GMT (95%IC)
Studio MenACWY-TT-036 (11-17 anni)	A	Mencevax ACWY	191	77,5% (70,9; 83,2)	224	2947 (2612; 3326)
		MenACWY-TT	553	85,4% (82,1; 88,2)	674	5928 (5557; 6324)
	C	Mencevax ACWY	211	96,7% (93,3; 98,7)	224	8222 (6807; 9930)
		MenACWY-TT	642	97,4% (95,8; 98,5)	673	13110 (11939; 14395)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	216	87,5% (82,3; 91,6)	224	2633 (2299; 3014)
		MenACWY-TT	639	96,4% (94,6; 97,7)	678	8247 (7639; 8903)
	Y	Mencevax ACWY	219	78,5% (72,5; 83,8)	224	5066 (4463; 5751)
		MenACWY-TT	657	93,8% (91,6; 95,5)	677	14086 (13168; 15069)
Studio MenACWY-TT-035 (18-55 anni)	A	Mencevax ACWY	252	69,8% (63,8; 75,4)	291	2127 (1909; 2370)
		MenACWY-TT	743	80,1% (77,0; 82,9)	869	3625 (3372; 3897)
	C	Mencevax ACWY	288	92,0% (88,3; 94,9)	293	7371 (6297; 8628)
		MenACWY-TT	849	91,5% (89,4; 93,3)	882	8866 (8011; 9812)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	283	85,5% (80,9; 89,4)	294	2461 (2081; 2911)
		MenACWY-TT	860	90,2% (88,1; 92,1)	885	5136 (4699; 5614)
	Y	Mencevax ACWY	288	78,8% (73,6; 83,4)	294	4314 (3782; 4921)
		MenACWY-TT	862	87,0% (84,6; 89,2)	884	7711 (7100; 8374)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità.

* test eseguiti presso i laboratori GSK

Immunogenicità in adulti di età ≥ 56 anni

Tabella 3: risposte degli anticorpi battericidi (rSBA*) in adulti di età ≥ 56 anni 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Età)	Gruppo		N	VR (95%IC)	N	GMT (95%IC)
Studio MenACWY-TT-085 (≥ 56 anni)	A	Mencevax ACWY	60	73,3% (60,3; 83,9)	65	2840 (2062; 3911)
		MenACWY-TT	175	63,4% (55,8; 70,6)	186	1442 (1174; 1771)
	C	Mencevax ACWY	66	74,2% (62,0; 84,2)	66	4815 (2827; 8201)
		MenACWY-TT	188	73,9% (67,0; 80,1)	192	2499 (1887; 33080)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	62	77,4% (65,0; 87,1)	66	1838 (1135; 2979)
		MenACWY-TT	187	67,9% (60,7; 74,5)	193	1454 (1130; 1870)
	Y	Mencevax ACWY	64	76,6% (64,3; 86,2)	66	3932 (2726; 5670)
		MenACWY-TT	188	70,7% (63,7; 77,1)	193	2547 (2060; 3150)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità.

* test eseguiti presso i laboratori GSK

Immunogenicità nella popolazione ad alto rischio

Il rischio di meningite è molto superiore nei soggetti con carenza della componente terminale del complemento (LCCD) a causa della loro incapacità di eliminare i meningococchi sia attraverso la via classica che quella alternativa. Tuttavia, Mencevax ACWY induce nei soggetti LCCD la produzione degli anticorpi polisaccaridici anti-capsulari contro ciascuno dei quattro gruppi. Nonostante la carenza del complemento, è stata osservata la soppressione dei meningococchi A, C, W₁₃₅ e Y quando il siero dei soggetti LCCD vaccinati con Mencevax ACWY è stato incubato con neutrofili umani.

Dati di efficacia

In risposta ad una epidemia di patologia da meningococco in Burkina Faso, è stata svolta una campagna di vaccinazione di massa con Mencevax ACW in più di 1,68 milioni di bambini e di adulti di età compresa tra i 2 e i 29 anni. L'efficacia del vaccino contro la malattia causata dai gruppi A e W₁₃₅ è stata pari al 95,8% (95%, IC: 81,8%; -99,0%) dei soggetti sottoposti a vaccinazione.

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza della risposta immunitaria indotta da Mencevax ACWY è stata valutata fino a 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti di età 11-55 anni che avevano ricevuto una vaccinazione primaria nello studio MenACWY-TT-015 condotto nelle Filippine e in Arabia Saudita (Tabella 4). I dati rSBA generati nei laboratori della Sanità Pubblica Inglese (Public Health England PHE), indicano che tra gli individui di 11-55 anni di età che sono stati vaccinati due anni prima con Mencevax ACWY, l'immunità ai gruppi W₁₃₅ e Y persiste nel 24,0% e nel 44%, rispettivamente.

La persistenza della risposta immunitaria indotta da Mencevax ACWY è stata valutata 12 mesi dopo la vaccinazione in bambini di età 2-10 anni nello studio MenACWY-TT-027 condotto in Finlandia (Tabella 5) e fino a 15 mesi dopo la vaccinazione in bambini di età 3-5 anni nello studio MenACWY-TT-013 condotto in Austria e Germania (Tabella 6). Dati limitati derivati da questi due studi clinici hanno mostrato un declino dei titoli degli anticorpi battericidi del siero un anno dopo la vaccinazione quando si utilizza complemento umano nel test (hSBA) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 4: dati di persistenza 1 mese e 5 anni dopo la vaccinazione (rSBA) in adolescenti e adulti di età 11-55 anni al momento della vaccinazione

Gruppo		Punto-temporale	N*	rSBA** ≥1:8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Mencevax ACWY	Mese 1	19	100% (82,4; 100)	1463 (886; 2415)
		Anno 1	19	84,2% (60,4; 96,6)	218 (71,0; 670)
		Anno 2	98	91,8% (84,5; 96,4)	386 (259; 574)
		Anno 4	107	73,8% (64,4; 81,9)	105 (67,6; 164)
		Anno 5	105	74,3% (64,8; 82,3)	104 (67,8; 158)
	MenACWY-TT	Mese 1	30	100% (88,4; 100)	4231 (2730; 6556)
		Anno 1	30	93,3% (77,9; 99,2)	1067 (472; 2410)
		Anno 2	99	94,9% (88,6; 98,3)	807 (559; 1164)
		Anno 4	312	86,5% (82,2; 90,1)	279 (220; 353)
		Anno 5	299	90,0% (86,0; 93,1)	304 (248; 372)
C	Mencevax ACWY	Mese 1	18	100% (81,5; 100)	8071 (4897; 13302)
		Anno 1	17	94,1% (71,3; 99,9)	1957 (732; 5233)
		Anno 2	99	86,9% (78,6-92,8)	286 (182; 451)
		Anno 4	107	84,1% (75,8; 90,5)	315 (197; 504)
		Anno 5	104	71,2% (61,4; 79,6)	142 (85,3; 238)
	MenACWY-TT	Mese 1	30	100% (88,4; 100)	6886 (4474; 10599)
		Anno 1	30	96,7% (82,8; 99,9)	463 (239; 895)
		Anno 2	100	98,0% (93,0; 99,8)	304 (232; 399)
		Anno 4	312	88,5% (84,4; 91,8)	274 (221; 339)
		Anno 5	299	79,3% (74,2; 83,7)	114 (90,5; 143)
W-135	Mencevax ACWY	Mese 1	17	76,5% (50,1; 93,2)	882 (151; 5154)
		Anno 1	18	66,7% (41,0; 86,7)	120 (23,6; 614)
		Anno 2	100	24,0% (16,0; 33,6)	6,5 (4,2; 10,0)
		Anno 4	107	25,2% (17,3; 34,6)	11,3 (7,8; 16,3)

Y	MenACWY-TT	Anno 5	105	24,8% (16,9; 34,1)	11,7 (7,9; 17,1)
		Mese 1	30	96,7% (82,8; 99,9)	9572 (4649; 19706)
		Anno 1	30	93,3% (77,9; 99,2)	1659 (728; 3779)
		Anno 2	100	84,0% (75,3; 90,6)	258 (162; 411)
		Anno 4	312	74,0% (68,8; 78,8)	175 (131; 233)
		Anno 5	299	71,6% (66,1; 76,6)	170 (125; 232)
	Mencevax ACWY	Mese 1	12	100% (73,5; 100)	2663 (1822; 3892)
		Anno 1	12	50,0% (21,1; 78,9)	22,3 (3,4; 146)
		Anno 2	100	44,0% (34,1; 54,3)	19,4 (11,4; 33,0)
		Anno 4	107	43,9% (34,3; 53,9)	26,0 (16,6; 40,7)
		Anno 5	105	44,8% (35,0; 54,8)	29,6 (18,7; 46,7)
MenACWY-TT		Mese 1	27	100% (87,2; 100)	3659 (2193; 6106)
		Anno 1	28	96,4% (81,7; 99,9)	1158 (572; 2342)
		Anno 2	100	86,0% (77,6; 92,1)	367 (232; 580)
		Anno 4	309	82,8% (78,2; 86,9)	350 (269; 457)
		Anno 5	299	84,3% (79,7; 88,2)	306 (236; 396)

* Per i punti temporali successivi alla vaccinazione Mese 1, Anno 1 e Anno 2, sono stati testati un sottoinsieme di campioni con i saggi PHE rSBA

Anno 4: l'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per la persistenza

Anno 5: l'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte totale per la persistenza

** test rSBA eseguiti presso i laboratori PHE in UK

Tabella 5: dati di persistenza ad 1 anno (hSBA) in bambini di età dai 2 ai 10 anni al momento della vaccinazione

Gruppo	Risposta a	Punto-temporale	hSBA*		
			N	≥4 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Mencevax ACWY	Mese 1	35	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Anno 1	35	11,4% (3,2; 26,7)	2,5 (1,9; 3,3)
	MenACWY-TT	Mese 1	111	82,0% (73,6; 88,6)	57,0 (40,3; 80,6)
		Anno 1	104	18,3% (11,4; 27,1)	3,5 (2,7; 4,4)

C	Mencevax ACWY	Mese 1	38	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Anno 1	31	32,3% (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)
	MenACWY-TT	Mese 1	107	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Anno 1	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
W-135	Mencevax ACWY	Mese 1	35	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Anno 1	31	12,9% (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
	MenACWY-TT	Mese 1	107	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Anno 1	103	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
Y	Mencevax ACWY	Mese 1	32	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Anno 1	36	33,3% (18,6; 51,0)	9,3 (4,3; 19,9)
	MenACWY-TT	Mese 1	94	84,0% (75,0; 90,8)	93,7 (62,1; 141)
		Anno 1	106	99,1% (94,9; 100)	265 (213; 330)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP adattata per ogni punto temporale.

** test hSBA eseguiti presso i laboratori GSK

Tabella 6: dati di persistenza a 15 mesi (hSBA) in bambini di età dai 3 ai 5 anni al momento della vaccinazione

Gruppo	Risposta a	Punto-temporale	hSBA*		
			N	≥4 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Mencevax ACWY	Mese 1	26	42,3% (23,4; 63,1)	5,9 (3,2; 11,0)
		Mese 15	14	7,1% (0,02; 33,9)	2,2 (1,8; 2,7)
	MenACWY-TT	Mese 1	42	83,3% (68,6; 93,0)	23,7 (14,8; 38,1)
		Mese 15	24	20,8% (7,1; 42,2)	3,5 (2,2; 5,7)
C	Mencevax ACWY	Mese 1	14	92,9% (66,1; 99,8)	25,7 (12,6; 52,7)

		Mese 15	22	77,3% (54,6; 92,2)	28,1 (12,9; 61,0)
	MenACWY-TT	Mese 1	23	95,7% (78,1; 99,9)	95,0 (53,6; 168)
		Mese 15	35	94,3% (80,8; 99,3)	112 (70,2; 180)
W-135	Mencevax ACWY	Mese 1	22	63,6% (40,7; 82,8)	49,6 (14,9; 165)
		Mese 15	6	33,3% (4,3; 77,7)	8,1 (0,8; 79,7)
	MenACWY-TT	Mese 1	40	90,0% (76,3; 97,2)	284 (154; 522)
		Mese 15	24	95,8% (78,9; 99,9)	221 (137; 359)
Y	Mencevax ACWY	Mese 1	28	53,6% (33,9; 72,5)	10,8 (5,3; 21,9)
		Mese 15	19	63,2% (38,4; 83,7)	20,9 (7,4; 58,9)
	MenACWY-TT	Mese 1	38	92,1% (78,6; 98,3)	55,7 (35,9; 86,5)
		Mese 15	32	90,6% (75,0; 98,0)	92,3 (48,6; 175)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP adattata per ogni punto temporale.

** test hSBA eseguiti presso i laboratori GSK

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Saccarosio
Trometamolo

Solvente:
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a 2°C – 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione successive alla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo e solvente (0,5 ml) in una siringa preriempita (vetro tipo I) con tappo con o senza aghi – confezione da 1.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o diversa colorazione prima della somministrazione. Qualora si verifichi l'uno o l'altro caso, eliminare il vaccino.

Mencevax ACWY deve essere ricostituito aggiungendo interamente il contenuto del contenitore del solvente fornito, al flaconcino contenente la polvere. La polvere deve essere completamente dissolta nel solvente. Il vaccino ricostituito è una soluzione chiara incolore.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer S.r.l.
Via Isonzo, 71 –
04100 Latina- Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“Polvere e solvente in siringa preriempita per soluzione iniettabile” 1 Flaconcino vetro polvere + 1 Siringa vetro preriempita di solvente con 2 aghi AIC: 038504015

“Polvere e solvente in siringa preriempita per soluzione iniettabile” 1 Flaconcino vetro polvere + 1 Siringa vetro preriempita di solvente senza aghi AIC: 038504027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 marzo 2009/Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mencevax ACWY – polvere e solvente per soluzione iniettabile
Vaccino meningococcico polisaccaridico gruppi A, C, Y e W₁₃₅

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo A polisaccaride	50 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo C polisaccaride	50 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo Y polisaccaride	50 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo W ₁₃₅ polisaccaride	50 µg

Eccipienti con effetto noto

Questo prodotto contiene 77 micromoli di sodio per dose (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
La polvere è bianca. Il solvente è chiaro e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva di bambini di età superiore a 2 anni, di adolescenti e di adulti contro la meningite invasiva causata dai meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y.

Mencevax ACWY deve essere impiegato in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una dose da 0,5 ml.

I soggetti per i quali rimane elevato il rischio di contrarre la meningite invasiva possono essere rivaccinati a intervalli (vedere persistenza della risposta immunitaria nel paragrafo 5.1). Gli intervalli devono essere stabiliti in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Mencevax ACWY in bambini fino a 2 anni di età non sono state stabilite.

Metodo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Mencevax ACWY deve essere somministrato solo tramite iniezione sottocutanea profonda.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di Mencevax ACWY.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Mencevax ACWY deve essere posticipata in soggetti affetti da malattia febbrile acuta grave. La presenza di un'infezione minore, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, in caso di reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino deve essere sempre immediatamente disponibile un appropriato trattamento medico.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

La vaccinazione deve essere preceduta da una revisione dell'anamnesi del paziente (con particolare attenzione alle vaccinazioni precedenti e alla possibile insorgenza di effetti indesiderati) e da visita medica.

Mencevax ACWY non deve essere in alcun caso somministrato per via endovenosa o intradermica.

Mencevax ACWY fornisce protezione solo contro *Neisseria meningitidis* gruppo A, C, W₁₃₅ e Y. Non può essere garantita la protezione in ogni soggetto vaccinato. In pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressori o pazienti con immunodeficienza, può non essere ottenuta una risposta.

Persone con deficit del complemento ereditari (per esempio, deficit C5 o C3) e persone che ricevono trattamenti che inibiscono l'attivazione del complemento terminale (per esempio, eculizumab) presentano un rischio aumentato di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* sierogruppi A, C, W₁₃₅ e Y, anche se sviluppano anticorpi in seguito a vaccinazione con Mencevax ACWY.

I polisaccaridi gruppo C, W₁₃₅ e Y sono scarsamente immunogeni nei bambini di età inferiore ai 24 mesi. Il polisaccaride gruppo A induce una risposta anticorpale nei bambini a partire dai 6 mesi di età. Tuttavia, la risposta è inferiore a quella osservata nei soggetti di età superiore e può essere transitoria.

Persistenza dei titoli anticorpali battericidi sierici

Studi con Mencevax ACWY hanno mostrato un declino dei titoli anticorpali battericidi sierici, in particolare contro MenW e MenY negli adolescenti e negli adulti quando utilizzano rSBA, e contro MenA, MenC, MenW e Men Y nei bambini di età 2-10 anni quando si utilizza complemento umano nel test (hSBA) (vedere paragrafo 5.1).

La rilevanza clinica della diminuzione dei titoli anticorpali è sconosciuta e i dati suggeriscono che la rivaccinazione può essere adatta per le persone ad alto rischio di esposizione alla *Neisseria meningitidis*. L'utilizzo di vaccini coniugati è raccomandato entro i due anni successivi alla somministrazione della dose precedente di Mencevax ACWY, quando si ritiene necessaria la rivaccinazione. Il vaccino polisaccaridico di

gruppo C può indurre iporesponsività immunologica ad ulteriori dosi di vaccino polisaccaridico C o di vaccino coniugato per il meningococco di gruppo C..

Il rischio di iporesponsività preclude l'uso di vaccini polisaccaridi non coniugati per la rivaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

Il solvente del vaccino contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso con altri vaccini

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Mencevax ACWY e di altri vaccini.

Qualora la somministrazione concomitante con altri vaccini iniettabili non possa essere evitata, utilizzare siti di iniezione differenti.

Uso con immunosoppressori sistemici

Vedere paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è un quantitativo limitato di dati sull'uso di Mencevax ACWY in donne in gravidanza. Gli studi sull'animale per quanto concerne la tossicità riproduttiva sono insufficienti (vedere paragrafo 5.3).

Mencevax ACWY deve essere impiegato in gravidanza solo quando evidentemente necessario ed i possibili vantaggi superino i rischi potenziali per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se Mencevax ACWY venga escreto nel latte umano.

Mencevax ACWY deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superino i rischi potenziali.

Fertilità

Non sono disponibili dati concernenti studi sulla fertilità.

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

Mencevax ACWY può causare sonnolenza o vertigini. Questi effetti possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il seguente profilo di sicurezza è basato sui dati di studi clinici nei quali più di 2200 soggetti hanno ricevuto Mencevax ACWY.

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono stati dolore al sito di iniezione, arrossamento al sito di iniezione, irritabilità, sonnolenza, cefalea e affaticamento.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante tali studi, sono stati per lo più riportati entro 48 ore dalla vaccinazione.

Tabella degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati considerati come almeno possibilmente correlati alla vaccinazione, sono stati classificati in base alla frequenza come segue.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

Comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Studi clinici		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Comune	Appetito ridotto
<u>Disturbi psichiatrici</u>	Molto comune	Irritabilità
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Molto comune	Sonnolenza, cefalea
	Non comune	Capogiro, ipoestesia
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Comune	Sintomi gastrointestinali, ad esempio nausea, vomito e diarrea
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Molto comune	Dolore e arrossamento al sito di iniezione, affaticamento
	Comune	Febbre, gonfiore al sito di iniezione
	Non comune	Anestesia in sede di iniezione ed ematoma in sede di iniezione
Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	Non Nota*	Reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche e anafilattoidi
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Non Nota*	Orticaria, rash, edema angioneurotico
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Non Nota*	Artralgia, rigidità muscoloscheletrica
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Non Nota*	Sintomi simil-influenzali, brividi

*Queste reazioni sono state segnalate spontaneamente, pertanto non è possibile definire la loro frequenza in maniera affidabile.

In uno studio OMS condotto in Ghana, Mencevax ACWY è stato somministrato a 177 adulti. In questo studio sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune: indolenzimento al sito di iniezione

Comune: indurimento al sito 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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio (fino a 10 volte la dose raccomandata) durante la sorveglianza post-marketing. Gli effetti indesiderati segnalati in seguito a sovradosaggio sono stati simili a quelli segnalati con la normale somministrazione del vaccino.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici, codice ATC: J07AH04

Dati di immunogenicità

Mencevax ACWY stimola gli anticorpi con attività battericida contro i meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y.

L'immunogenicità è stata misurata con un saggio dell'Attività Battericida Sierica utilizzando complemento di coniglio (rSBA). Un titolo degli anticorpi battericidi $\geq 1:8$ è considerato un correlato immunologico dell'efficacia protettiva contro i meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y.

L'immunogenicità di una dose di Mencevax ACWY è stata valutata in studi su più di 2200 soggetti a partire dai 2 anni di età condotti nell'ambito dello sviluppo clinico di Mencevax ACWY e del vaccino meningococcico gruppi A, C, W₁₃₅ e Y coniugato al tossoide tetanico (MenACWY-TT).

La risposta vaccinale (VR) è stata definita come:

- titoli rSBA ≥ 32 per i soggetti inizialmente sieronegativi (con titolo rSBA pre-vaccinazione $< 1:8$)
- incremento pari almeno a 4 volte dei titoli rSBA tra pre- e post-vaccinazione per i soggetti inizialmente sieropositivi (con titoli rSBA pre-vaccinazione $\geq 1:8$).

Immunogenicità in bambini di età 2-10 anni

Tabella 1: risposte degli anticorpi battericidi (rSBA*) in bambini di età 2-10 anni 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Età)	Gruppo		N	VR (95%IC)	N	GMT (95%IC)
Studio MenACWY-TT-038 (2-10 anni)	A	Mencevax ACWY	192	64,6% (57,4; 71,3)	247	2283 (2023; 2577)
		MenACWY-TT	594	89,1% (86,3; 91,5)	739	6343 (5998; 6708)

	C	Mencevax ACWY	234	89,7% (85,1; 93,3)	248	1317 (1043; 1663)
		MenACWY-TT	691	96,1% (94,4; 97,4)	742	4813 (4342; 5335)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	236	82,6% (77,2; 87,2)	250	2158 (1815; 2565)
		MenACWY-TT	691	97,4% (95,9; 98,4)	742	11543 (10873; 12255)
	Y	Mencevax ACWY	240	68,8% (62,5; 74,6)	250	2613 (2237; 3052)
		MenACWY-TT	723	92,7% (90,5; 94,5)	742	10825 (10233; 11452)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta nella coorte in accordo al protocollo (ATP).* test eseguiti presso i laboratori GSK

Immunogenicità in adolescenti di età 11-17 anni e adulti di età 18-55 anni

Tabella 2: risposte degli anticorpi battericidi (rSBA*) in adolescenti di età 11-17 anni e adulti di 18-55 anni 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Età)	Gruppo		N	VR (95%IC)	N	GMT (95%IC)
Studio MenACWY- TT-036 (11-17 anni)	A	Mencevax ACWY	191	77,5% (70,9; 83,2)	224	2947 (2612; 3326)
		MenACWY-TT	553	85,4% (82,1; 88,2)	674	5928 (5557; 6324)
	C	Mencevax ACWY	211	96,7% (93,3; 98,7)	224	8222 (6807; 9930)
		MenACWY-TT	642	97,4% (95,8; 98,5)	673	13110 (11939; 14395)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	216	87,5% (82,3; 91,6)	224	2633 (2299; 3014)
		MenACWY-TT	639	96,4% (94,6; 97,7)	678	8247 (7639; 8903)
	Y	Mencevax ACWY	219	78,5% (72,5; 83,8)	224	5066 (4463; 5751)
		MenACWY-TT	657	93,8% (91,6; 95,5)	677	14086 (13168; 15069)
Studio MenACWY- TT-035 (18-55 anni)	A	Mencevax ACWY	252	69,8% (63,8; 75,4)	291	2127 (1909; 2370)
		MenACWY-TT	743	80,1% (77,0; 82,9)	869	3625 (3372; 3897)
	C	Mencevax ACWY	288	92,0% (88,3; 94,9)	293	7371 (6297; 8628)
		MenACWY-TT	849	91,5% (89,4; 93,3)	882	8866 (8011; 9812)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	283	85,5% (80,9; 89,4)	294	2461 (2081; 2911)
		MenACWY-TT	860	90,2% (88,1; 92,1)	885	5136 (4699; 5614)
	Y	Mencevax ACWY	288	78,8% (73,6; 83,4)	294	4314 (3782; 4921)
		MenACWY-TT	862	87,0% (84,6; 89,2)	884	7711 (7100; 8374)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità..

* test eseguiti presso i laboratori GSK

Immunogenicità in adulti di età ≥ 56 anni

Tabella 3: risposte degli anticorpi battericidi (rSBA*) in adulti di età ≥ 56 anni 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Età)	Gruppo		N	VR (95%IC)	N	GMT (95%IC)
Studio MenACWY-TT-085 (≥ 56 età)	A	Mencevax ACWY	60	73,3% (60,3; 83,9)	65	2840 (2062; 3911)
		MenACWY-TT	175	63,4% (55,8; 70,6)	186	1442 (1174; 1771)
	C	Mencevax ACWY	66	74,2% (62,0; 84,2)	66	4815 (2827; 8201)
		MenACWY-TT	188	73,9% (67,0; 80,1)	192	2499 (1887; 33080)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	62	77,4% (65,0; 87,1)	66	1838 (1135; 2979)
		MenACWY-TT	187	67,9% (60,7; 74,5)	193	1454 (1130; 1870)
	Y	Mencevax ACWY	64	76,6% (64,3; 86,2)	66	3932 (2726; 5670)
		MenACWY-TT	188	70,7% (63,7; 77,1)	193	2547 (2060; 3150)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità.

* test eseguiti presso i laboratori GSK

Immunogenicità nella popolazione ad alto rischio

Il rischio di meningite è molto superiore nei soggetti con carenza della componente terminale del complemento (LCCD) a causa della loro incapacità di eliminare i meningococchi sia attraverso la via classica che quella alternativa. Tuttavia, Mencevax ACWY induce nei soggetti LCCD la produzione degli anticorpi polisaccaridici anti-capsulari contro ciascuno dei quattro gruppi. Nonostante la carenza del complemento, è stata osservata la soppressione dei meningococchi A, C, W₁₃₅ e Y quando il siero dei soggetti LCCD vaccinati con Mencevax ACWY è stato incubato con neutrofili umani.

Dati di efficacia

In risposta ad una epidemia di patologia da meningococco in Burkina Faso, è stata svolta una campagna di vaccinazione di massa con Mencevax ACW in più di 1,68 milioni di bambini e di adulti di età compresa tra i 2 e i 29 anni. L'efficacia del vaccino contro la malattia causata dai gruppi A e W₁₃₅ è stata pari al 95,8% (95%, IC: 81,8%; -99,0%) dei soggetti sottoposti a vaccinazione.

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza della risposta immunitaria indotta da Mencevax ACWY è stata valutata fino a 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti di età 11-55 anni che avevano ricevuto una vaccinazione primaria nello studio MenACWY-TT-015 condotto nelle Filippine e in Arabia Saudita (Tabella 4). I dati rSBA generati nei laboratori della Sanità Pubblica Inglese (Public Health England PHE), indicano che tra gli individui di 11-55 anni di età che sono stati vaccinati due anni prima con Mencevax ACWY, l'immunità ai gruppi W₁₃₅ e Y persiste nel 24,0% e nel 44%, rispettivamente.

La persistenza della risposta immunitaria indotta da Mencevax ACWY è stata valutata 12 mesi dopo la vaccinazione in bambini di età 2-10 anni nello studio MenACWY-TT-027 condotto in Finlandia (Tabella 5) e fino a 15 mesi dopo la vaccinazione in bambini di età 3-5 anni nello studio MenACWY-TT-013 condotto in Austria e Germania (Tabella 6). Dati limitati derivati da questi due studi clinici hanno mostrato un declino

dei titoli degli anticorpi battericidi del siero un anno dopo la vaccinazione quando si utilizza complemento umano nel test (hSBA) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 4: dati di persistenza 1 mese e 5 anni dopo la vaccinazione (rSBA) in adolescenti e adulti di età 11-55 anni al momento della vaccinazione

Gruppo		Punto-temporale	N*	rSBA ** ≥1:8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Mencevax ACWY	Mese 1	19	100% (82,4; 100)	1463 (886; 2415)
		Anno 1	19	84,2% (60,4; 96,6)	218 (71,0; 670)
		Anno 2	98	91,8% (84,5; 96,4)	386 (259; 574)
		Anno 4	107	73,8% (64,4; 81,9)	105 (67,6; 164)
		Anno 5	105	74,3% (64,8; 82,3)	104 (67,8; 158)
	MenACWY-TT	Mese 1	30	100% (88,4; 100)	4231 (2730; 6556)
		Anno 1	30	93,3% (77,9; 99,2)	1067 (472,; 2410)
		Anno 2	99	94,9% (88,6; 98,3)	807 (559; 1164)
		Anno 4	312	86,5% (82,2; 90,1)	279 (220; 353)
		Anno 5	299	90,0% (86,0; 93,1)	304 (248; 372)
C	Mencevax ACWY	Mese 1	18	100% (81,5; 100)	8071 (4897; 13302)
		Anno 1	17	94,1% (71,3; 99,9)	1957 (732; 5233)
		Anno 2	99	86,9% (78,6-92,8)	286 (182; 451)
		Anno 4	107	84,1% (75,8; 90,5)	315 (197; 504)
		Anno 5	104	71,2% (61,4; 79,6)	142 (85,3; 238)
	MenACWY-TT	Mese 1	30	100% (88,4; 100)	6886 (4474; 10599)
		Anno 1	30	96,7% (82,8; 99,9)	463 (239; 895)
		Anno 2	100	98,0% (93,0; 99,8)	304 (232; 399)
		Anno 4	312	88,5% (84,4; 91,8)	274 (221; 339)
		Anno 5	299	79,3% (74,2; 83,7)	114 (90,5; 143)
W-135	Mencevax ACWY	Mese 1	17	76,5% (50,1; 93,2)	882 (151; 5154)
		Anno 1	18	66,7% (41,0; 86,7)	120 (23,6; 614)
		Anno 2	100	24,0% (16,0; 33,6)	6,5 (4,2; 10,0)

		Anno 4	107	25,2% (17,3; 34,6)	11,3 (7,8; 16,3)
		Anno 5	105	24,8% (16,9; 34,1)	11,7 (7,9; 17,1)
	MenACWY-TT	Mese 1	30	96,7% (82,8; 99,9)	9572 (4649; 19706)
		Anno 1	30	93,3% (77,9; 99,2)	1659 (728; 3779)
		Anno 2	100	84,0% (75,3; 90,6)	258 (162; 411)
		Anno 4	312	74,0% (68,8; 78,8)	175 (131; 233)
		Anno 5	299	71,6% (66,1; 76,6)	170 (125; 232)
Y	Mencevax ACWY	Mese 1	12	100% (73,5; 100)	2663 (1822; 3892)
		Anno 1	12	50,0% (21,1; 78,9)	22,3 (3,4; 146,)
		Anno 2	100	44,0% (34,1; 54,3)	19,4 (11,4; 33,0)
		Anno 4	107	43,9% (34,3; 53,9)	26,0 (16,6; 40,7)
		Anno 5	105	44,8% (35,0; 54,8)	29,6 (18,7; 46,7)
	MenACWY-TT	Mese 1	27	100% (87,2; 100)	3659 (2193; 6106)
		Anno 1	28	96,4% (81,7; 99,9)	1158 (572; 2342)
		Anno 2	100	86,0% (77,6; 92,1)	367 (232; 580)
		Anno 4	309	82,8% (78,2; 86,9)	350 (269; 457)
		Anno 5	299	84,3% (79,7; 88,2)	306 (2363; 396)

* Per i punti temporali successivi alla vaccinazione Mese 1, Anno 1 e Anno 2, sono stati testati un sottoinsieme di campioni con i saggi PHE rSBA

Anno 4: l'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per la persistenza

Anno 5: l'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte totale per la persistenza

** test rSBA eseguiti presso i laboratori PHE in UK

Tabella 5: dati di persistenza ad 1 anno (hSBA) in bambini di età dai 2 ai 10 anni al momento della vaccinazione

Gruppo	Risposta a	Punto-temporale	hSBA*		
			N	≥4 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Mencevax ACWY	Mese 1	35	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Anno 1	35	11,4% (3,2; 26,7)	2,5 (1,9; 3,3)
	MenACWY-TT	Mese 1	111	82,0% (73,6; 88,6)	57,0 (40,3; 80,6)
		Anno 1	104	18,3%	3,5

				(11,4; 27,1)	(2,7; 4,4)
C	Mencevax ACWY	Mese 1	38	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Anno 1	31	32,3% (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)
	MenACWY-TT	Mese 1	107	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Anno 1	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
W-135	Mencevax ACWY	Mese 1	35	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Anno 1	31	12,9% (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
	MenACWY-TT	Mese 1	107	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Anno 1	103	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
Y	Mencevax ACWY	Mese 1	32	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Anno 1	36	33,3% (18,6; 51,0)	9,3 (4,3; 19,9)
	MenACWY-TT	Mese 1	94	84,0% (75,0; 90,8)	93,7 (62,1; 141)
		Anno 1	106	99,1% (94,9; 100)	265 (213; 330)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP adattata per ogni punto temporale.

** test hSBA eseguiti presso i laboratori GSK

Tabella 6: dati di persistenza a 15 mesi (hSBA) in bambini di età dai 3 ai 5 anni al momento della vaccinazione

Gruppo	Risposta a	Punto-temporale	hSBA*		
			N	≥4 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Mencevax ACWY	Mese 1	26	42,3% (23,4; 63,1)	5,9 (3,2; 11,0)
		Mese 15	14	7,1% (0,02; 33,9)	2,2 (1,8; 2,7)
	MenACWY-TT	Mese 1	42	83,3% (68,6; 93,0)	23,7 (14,8; 38,1)
		Mese 15	24	20,8% (7,1; 42,2)	3,5 (2,2; 5,7)

C	Mencevax ACWY	Mese 1	14	92,9% (66,1; 99,8)	25,7 (12,6; 52,7)
		Mese 15	22	77,3% (54,6; 92,2)	28,1 (12,9; 61,0)
	MenACWY-TT	Mese 1	23	95,7% (78,1; 99,9)	95,0 (53,6; 168)
		Mese 15	35	94,3% (80,8; 99,3)	112 (70,2; 180)
W-135	Mencevax ACWY	Mese 1	22	63,6% (40,7; 82,8)	49,6 (14,9; 165)
		Mese 15	6	33,3% (4,3; 77,7)	8,1 (0,8; 79,7)
	MenACWY-TT	Mese 1	40	90,0% (76,3; 97,2)	284 (154; 522)
		Mese 15	24	95,8% (78,9; 99,9)	221 (137; 359)
Y	Mencevax ACWY	Mese 1	28	53,6% (33,9; 72,5)	10,8 (5,3; 21,9)
		Mese 15	19	63,2% (38,4; 83,7)	20,9 (7,4; 58,9)
	MenACWY-TT	Mese 1	38	92,1% (78,6; 98,3)	55,7 (35,9; 86,5)
		Mese 15	32	90,6% (75,0; 98,0)	92,3 (48,6; 175)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP adattata per ogni punto temporale.

** test hSBA eseguiti presso i laboratori GSK

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Saccarosio
Trometamolo

Solvente:
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a 2°C – 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione successive alla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3 .

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo e solvente (0,5 ml) in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo – confezioni da 1 o 100.

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo e solvente (0,5 ml) in fiala (vetro tipo I) – confezione da 1.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o diversa colorazione prima della somministrazione. Qualora si verifichi l'uno o l'altro caso, eliminare il vaccino.

Mencevax ACWY deve essere ricostituito aggiungendo interamente il contenuto del contenitore del solvente fornito, al flaconcino contenente la polvere. La polvere deve essere completamente dissolta nel solvente. Il vaccino ricostituito è una soluzione chiara incolore.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer S.r.l.
Via Isonzo, 71 –
04100 Latina- Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“Polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 Flaconcino vetro polvere + 1 Flaconcino vetro solvente
AIC: 038504039

“Polvere e solvente per soluzione iniettabile” 100 Flaconcini vetro polvere + 100 Flaconcini vetro solvente
AIC: 038504041
“Polvere e solvente per soluzione iniettabile” 1 Flaconcino vetro polvere + 1 Fiala vetro solvente
AIC: 038504054

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 marzo 2009/Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mencevax ACWY – polvere e solvente per soluzione iniettabile, multidose
Vaccino meningococcico polisaccaridico gruppi A, C, Y e W₁₃₅

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, 1 dose (0,5 ml) contiene:

<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo A polisaccaride	50 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo C polisaccaride	50 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo Y polisaccaride	50 µg
<i>Neisseria meningitidis</i> gruppo W ₁₃₅ polisaccaride	50 µg

Questo è un contenitore multidose. Per il numero di dosi per flaconcino vedere al paragrafo 6.5.

Eccipienti con effetto noto

Questo prodotto contiene 77 micromoli di sodio per dose (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile, multidose.
La polvere è bianca. Il solvente è chiaro e varia da incolore a leggermente rosato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva di bambini di età superiore a 2 anni, di adolescenti e di adulti contro la meningite invasiva causata dai meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y.

Mencevax ACWY deve essere impiegato in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una dose da 0,5 ml.

I soggetti per i quali rimane elevato il rischio di contrarre la meningite invasiva possono essere rivaccinati a intervalli (vedere persistenza della risposta immunitaria nel paragrafo 5.1). Gli intervalli devono essere stabiliti in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Mencevax ACWY in bambini fino a 2 anni di età non sono state stabilite.

Metodo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Mencevax ACWY deve essere somministrato solo tramite iniezione sottocutanea profonda.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di Mencevax ACWY.

Come con altri vaccini, la somministrazione di Mencevax ACWY deve essere posticipata in soggetti affetti da malattia febbrile acuta grave. La presenza di un'infezione minore, come un raffreddore, non costituisce controindicazione all'immunizzazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, in caso di reazioni anafilattiche a seguito della somministrazione del vaccino deve essere sempre immediatamente disponibile un appropriato trattamento medico.

Si può verificare sincope (svenimento) in seguito a, o anche prima di qualsiasi vaccinazione soprattutto negli adolescenti come risposta psicogena all'iniezione con ago. Essa può essere accompagnata da diversi segni neurologici quali disturbi visivi transitori, parestesia e movimenti tonico-clonici degli arti durante la fase di recupero. E' importante che siano predisposte adeguate procedure per evitare lesioni conseguenti allo svenimento.

La vaccinazione deve essere preceduta da una revisione dell'anamnesi del paziente (con particolare attenzione alle vaccinazioni precedenti e alla possibile insorgenza di effetti indesiderati) e da visita medica.

Mencevax ACWY non deve essere in alcun caso somministrato per via endovenosa o intradermica.

Mencevax ACWY fornisce protezione solo contro *Neisseria meningitidis* gruppo A, C, W₁₃₅ e Y. Non può essere garantita la protezione in ogni soggetto vaccinato. In pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressori o pazienti con immunodeficienza, può non essere ottenuta una risposta adeguata.

Persone con deficit del complemento ereditari (per esempio, deficit C5 o C3) e persone che ricevono trattamenti che inibiscono l'attivazione del complemento terminale (per esempio, eculizumab) presentano un rischio aumentato di malattia invasiva causata da *Neisseria meningitidis* sierogruppi A, C, W₁₃₅ e Y, anche se sviluppano anticorpi in seguito a vaccinazione con Mencevax ACWY.

I polisaccaridi gruppo C, W₁₃₅ e Y sono scarsamente immunogeni nei bambini di età inferiore ai 24 mesi. Il polisaccaride gruppo A induce una risposta anticorpale nei bambini a partire dai 6 mesi di età. Tuttavia, la risposta è inferiore a quella osservata nei soggetti di età superiore e può essere transitoria.

Persistenza dei titoli anticorpali battericidi sierici

Studi con Mencevax ACWY hanno mostrato un declino dei titoli anticorpali battericidi sierici, in particolare contro MenW e MenY negli adolescenti e negli adulti quando utilizzano rSBA, e contro MenA, MenC, MenW e Men Y nei bambini di età 2-10 anni quando si utilizza complemento umano nel test (hSBA) (vedere paragrafo 5.1).

La rilevanza clinica della diminuzione dei titoli anticorpali è sconosciuta e i dati suggeriscono che la rivaccinazione può essere adatta per le persone ad alto rischio di esposizione alla *Neisseria meningitidis*. L'utilizzo di vaccini coniugati è raccomandato entro i due anni successivi alla somministrazione della dose precedente di Mencevax ACWY, quando si ritiene necessaria la rivaccinazione. Il vaccino polisaccaridico di gruppo C può indurre iporesponsività immunologica ad ulteriori dosi di vaccino polisaccaridico C o di vaccino coniugato per il meningococco di gruppo C. Il rischio di iporesponsività preclude l'uso di vaccini polisaccaridi non coniugati per la rivaccinazione (vedere paragrafo 5.1).

Il solvente del vaccino contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso con altri vaccini

Non sono disponibili dati sulla somministrazione concomitante di Mencevax ACWY e di altri vaccini. Qualora la somministrazione concomitante con altri vaccini iniettabili non possa essere evitata, utilizzare siti di iniezione differenti.

Uso con farmaci immunosoppressori sistemici

Vedere paragrafo 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è un quantitativo limitato di dati sull'uso di Mencevax ACWY in donne in gravidanza. Gli studi sull'animale per quanto concerne la tossicità riproduttiva sono insufficienti (vedere paragrafo 5.3).

Mencevax ACWY deve essere impiegato in gravidanza solo quando evidentemente necessario ed i possibili vantaggi superino i rischi potenziali per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se Mencevax ACWY venga escreto nel latte umano.

Mencevax ACWY deve essere usato durante l'allattamento al seno solo quando i possibili vantaggi superino i rischi potenziali.

Fertilità

Non sono disponibili dati concernenti studi sulla fertilità.

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

Mencevax ACWY può causare sonnolenza o vertigini. Questi effetti possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il seguente profilo di sicurezza è basato sui dati di studi clinici nei quali più di 2200 soggetti hanno ricevuto Mencevax ACWY.

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente sono stati dolore al sito di iniezione, arrossamento al sito di iniezione, irritabilità, sonnolenza, cefalea e affaticamento.

Gli effetti indesiderati che si sono verificati durante tali studi, sono stati per lo più riportati entro 48 ore dalla vaccinazione.

Tabella degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati considerati come almeno possibilmente correlati alla vaccinazione, sono stati classificati in base alla frequenza come segue.

Le frequenze sono riportate come:

Molto comune: ($\geq 1/10$)

Comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Studi clinici		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Comune	Appetito ridotto
<u>Disturbi psichiatrici</u>	Molto comune	Irritabilità
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Molto comune	Sonnolenza, cefalea
	Non comune	Capogiro, ipoestesia
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Comune	Sintomi gastrointestinali, ad esempio nausea, vomito e diarrea
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Molto comune	Dolore e arrossamento al sito di iniezione, affaticamento
	Comune	Febbre, gonfiore al sito di iniezione
	Non comune	Anestesia in sede di iniezione ed ematoma in sede di iniezione
Durante la sorveglianza post-marketing sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>	Non Nota*	Reazioni allergiche, comprese reazioni anafilattiche e anafilattoidi
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Non Nota*	Orticaria, rash, edema angioneurotico
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Non Nota*	Artralgia, rigidità muscoloscheletrica
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Non Nota*	Sintomi simil-influenzali, brividi

*Queste reazioni sono state segnalate spontaneamente, pertanto non è possibile definire la loro frequenza in maniera affidabile.

In uno studio OMS condotto in Ghana, Mencevax ACWY è stato somministrato a 177 adulti. In questo studio sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

Molto comune: indolenzimento al sito di iniezione
Comune: indurimento al sito 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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio (fino a 10 volte la dose raccomandata) durante la sorveglianza post-marketing. Gli effetti indesiderati segnalati in seguito a sovradosaggio sono stati simili a quelli segnalati con la normale somministrazione del vaccino.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici, codice ATC: J07AH04

Dati di immunogenicità

Mencevax ACWY stimola gli anticorpi con attività battericida contro i meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y.

L'immunogenicità è stata misurata con un saggio dell'Attività Battericida Sierica utilizzando complemento di coniglio (rSBA). Un titolo degli anticorpi battericidi $\geq 1:8$ è considerato un correlato immunologico dell'efficacia protettiva contro i meningococchi dei gruppi A, C, W₁₃₅ e Y.

L'immunogenicità di una dose di Mencevax ACWY è stata valutata in studi su più di 2200 soggetti a partire dai 2 anni di età condotti nell'ambito dello sviluppo clinico di Mencevax ACWY e del vaccino meningococcico gruppi A, C, W₁₃₅ e Y coniugato al tossoide tetanico (MenACWY-TT).

La risposta vaccinale (VR) è stata definita come:

- titoli rSBA ≥ 32 per i soggetti inizialmente sieronegativi (con titolo rSBA pre-vaccinazione $< 1:8$)
- incremento pari almeno a 4 volte dei titoli rSBA tra pre- e post-vaccinazione per i soggetti inizialmente sieropositivi (con titoli rSBA pre-vaccinazione $> 1:8$).

Immunogenicità in bambini di età 2-10 anni

Tabella 1: risposte degli anticorpi battericidi (rSBA*) in bambini di età 2-10 anni 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Età)	Gruppo		N	VR (95%IC)	N	GMT (95%IC)
Studio MenACWY-TT-038 (2-10 anni)	A	Mencevax ACWY	192	64,6% (57,4; 71,3)	247	2283 (2023; 2577)
		MenACWY-TT	594	89,1% (86,3; 91,5)	739	6343 (5998; 6708)
	C	Mencevax ACWY	234	89,7% (85,1; 93,3)	248	1317 (1043; 1663)
		MenACWY-TT	691	96,1% (94,4; 97,4)	742	4813 (4342; 5335)

	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	236	82,6% (77,2; 87,2)	250	2158 (1815; 2565)
		MenACWY-TT	691	97,4% (95,9; 98,4)	742	11543 (10873; 12255)
	Y	Mencevax ACWY	240	68,8% (62,5; 74,6)	250	2613 (2237; 3052)
		MenACWY-TT	723	92,7% (90,5; 94,5)	742	10825 (10233; 11452)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta nella coorte in accordo al protocollo (ATP).

* test eseguiti presso i laboratori GSK

Immunogenicità in adolescenti di età 11-17 anni e adulti di età 18-55 anni

Tabella 2: risposte degli anticorpi battericidi (rSBA*) in adolescenti di età 11-17 anni e adulti di 18-55 anni 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Età)	Gruppo		N	VR (95%IC)	N	GMT (95%IC)
Studio MenACWY-TT-036 (11-17 anni)	A	Mencevax ACWY	191	77,5% (70,9; 83,2)	224	2947 (2612; 3326)
		MenACWY-TT	553	85,4% (82,1; 88,2)	674	5928 (5557; 6324)
	C	Mencevax ACWY	211	96,7% (93,3; 98,7)	224	8222 (6807; 9930)
		MenACWY-TT	642	97,4% (95,8; 98,5)	673	13110 (11939; 14395)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	216	87,5% (82,3; 91,6)	224	2633 (2299; 3014)
		MenACWY-TT	639	96,4% (94,6; 97,7)	678	8247 (7639; 8903)
	Y	Mencevax ACWY	219	78,5% (72,5; 83,8)	224	5066 (4463; 5751)
		MenACWY-TT	657	93,8% (91,6; 95,5)	677	14086 (13168; 15069)
Studio MenACWY-TT-035 (18-55 anni)	A	Mencevax ACWY	252	69,8% (63,8; 75,4)	291	2127 (1909; 2370)
		MenACWY-TT	743	80,1% (77,0; 82,9)	869	3625 (3372; 3897)
	C	Mencevax ACWY	288	92,0% (88,3; 94,9)	293	7371 (6297; 8628)
		MenACWY-TT	849	91,5% (89,4; 93,3)	882	8866 (8011; 9812)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	283	85,5% (80,9; 89,4)	294	2461 (2081; 2911)
		MenACWY-TT	860	90,2% (88,1; 92,1)	885	5136 (4699; 5614)
	Y	Mencevax ACWY	288	78,8% (73,6; 83,4)	294	4314 (3782; 4921)
		MenACWY-TT	862	87,0% (84,6; 89,2)	884	7711 (7100; 8374)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità.

* test eseguiti presso i laboratori GSK

Immunogenicità in adulti di età ≥ 56 anni

Tabella 3: risposte degli anticorpi battericidi (rSBA*) in adulti di età ≥ 56 anni 1 mese dopo la vaccinazione

Studio (Età)	Gruppo		N	VR (95%IC)	N	GMT (95%IC)
Studio MenACWY-TT-085 (≥ 56 età)	A	Mencevax ACWY	60	73,3% (60,3; 83,9)	65	2840 (2062; 3911)
		MenACWY-TT	175	63,4% (55,8; 70,6)	186	1442 (1174; 1771)
	C	Mencevax ACWY	66	74,2% (62,0; 84,2)	66	4815 (2827; 8201)
		MenACWY-TT	188	73,9% (67,0; 80,1)	192	2499 (1887; 33080)
	W ₁₃₅	Mencevax ACWY	62	77,4% (65,0; 87,1)	66	1838 (1135; 2979)
		MenACWY-TT	187	67,9% (60,7; 74,5)	193	1454 (1130; 1870)
	Y	Mencevax ACWY	64	76,6% (64,3; 86,2)	66	3932 (2726; 5670)
		MenACWY-TT	188	70,7% (63,7; 77,1)	193	2547 (2060; 3150)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP per l'immunogenicità.

* test eseguiti presso i laboratori GSK

Immunogenicità nella popolazione ad alto rischio

Il rischio di meningite è molto superiore nei soggetti con carenza della componente terminale del complemento (LCCD) a causa della loro incapacità di eliminare i meningococchi sia attraverso la via classica che quella alternativa. Tuttavia, Mencevax ACWY induce nei soggetti LCCD la produzione degli anticorpi polisaccaridici anti-capsulari contro ciascuno dei quattro gruppi. Nonostante la carenza del complemento, è stata osservata la soppressione dei meningococchi A, C, W₁₃₅ e Y quando il siero dei soggetti LCCD vaccinati con Mencevax ACWY è stato incubato con neutrofili umani.

Dati di efficacia

In risposta ad una epidemia di patologia da meningococco in Burkina Faso, è stata svolta una campagna di vaccinazione di massa con Mencevax ACW in più di 1,68 milioni di bambini e di adulti di età compresa tra i 2 e i 29 anni. L'efficacia del vaccino contro la malattia causata dai gruppi A e W₁₃₅ è stata pari al 95,8% (95%, IC: 81,8%; -99,0%) dei soggetti sottoposti a vaccinazione.

Persistenza della risposta immunitaria

La persistenza della risposta immunitaria indotta da Mencevax ACWY è stata valutata fino a 5 anni dopo la vaccinazione in adolescenti e adulti di età 11-55 anni che avevano ricevuto una vaccinazione primaria nello studio MenACWY-TT-015 condotto nelle Filippine e in Arabia Saudita (Tabella 4). I dati rSBA generati nei laboratori della Sanità Pubblica Inglese (Public Health England PHE), indicano che tra gli individui di 11-55 anni di età che sono stati vaccinati due anni prima con Mencevax ACWY, l'immunità ai gruppi W₁₃₅ e Y persiste nel 24,0% e nel 44%, rispettivamente.

La persistenza della risposta immunitaria indotta da Mencevax ACWY è stata valutata 12 mesi dopo la vaccinazione in bambini di età 2-10 anni nello studio MenACWY-TT-027 condotto in Finlandia (Tabella 5) e fino a 15 mesi dopo la vaccinazione in bambini di età 3-5 anni nello studio MenACWY-TT-013 condotto in Austria e Germania (Tabella 6). Dati limitati derivati da questi due studi clinici hanno mostrato un declino dei titoli degli anticorpi battericidi del siero un anno dopo la vaccinazione quando si utilizza complemento umano nel test (hSBA) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 4: dati di persistenza 1 mese e 5 anni dopo la vaccinazione (rSBA) in adolescenti e adulti di età 11-55 anni al momento della vaccinazione

Gruppo		Punto-temporale	N*	rSBA** ≥1:8 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Mencevax ACWY	Mese 1	19	100% (82,4; 100)	1463 (886; 2415)
		Anno 1	19	84,2% (60,4; 96,6)	218 (71,0; 670)
		Anno 2	98	91,8% (84,5; 96,4)	386 (259; 574)
		Anno 4	107	73,8% (64,4; 81,9)	105 (67,6; 164,4)
		Anno 5	105	74,3% (64,8; 82,3)	104 (67,8; 158)
	MenACWY-TT	Mese 1	30	100% (88,4; 100)	4231 (2730; 6556)
		Anno 1	30	93,3% (77,9; 99,2)	1067 (472; 2410)
		Anno 2	99	94,9% (88,6; 98,3)	807 (559; 1164)
		Anno 4	312	86,5% (82,2; 90,1)	279 (220; 353)
		Anno 5	299	90,0% (86,0; 93,1)	304 (248; 372)
C	Mencevax ACWY	Mese 1	18	100% (81,5; 100)	8071 (4897; 13302)
		Anno 1	17	94,1% (71,3; 99,9)	1957 (732; 5233)
		Anno 2	99	86,9% (78,6-92,8)	286 (182; 451)
		Anno 4	107	84,1% (75,8; 90,5)	315 (197; 504)
		Anno 5	104	71,2% (61,4; 79,6)	142 (85,3; 238)
	MenACWY-TT	Mese 1	30	100% (88,4; 100)	6886 (4474; 10599)
		Anno 1	30	96,7% (82,8; 99,9)	463 (239; 895)
		Anno 2	100	98,0% (93,0; 99,8)	304 (232; 399)
		Anno 4	312	88,5% (84,4; 91,8)	274 (221; 339)
		Anno 5	299	79,3% (74,2; 83,7)	114 (90,5; 143)
W-135	Mencevax ACWY	Mese 1	17	76,5% (50,1; 93,2)	882 (151; 5154)
		Anno 1	18	66,7% (41,0; 86,7)	120 (23,6; 614)
		Anno 2	100	24,0% (16,0; 33,6)	6,5 (4,2; 10,0)
		Anno 4	107	25,2% (17,3; 34,6)	11,3 (7,8; 16,3)

Y	MenACWY-TT	Anno 5	105	24,8% (16,9; 34,1)	11,7 (7,9; 17,1)
		Mese 1	30	96,7% (82,8; 99,9)	9572 (4649; 19706)
		Anno 1	30	93,3% (77,9; 99,2)	1659 (728; 3779)
		Anno 2	100	84,0% (75,3; 90,6)	258 (162; 411)
		Anno 4	312	74,0% (68,8; 78,8)	175 (131; 233)
		Anno 5	299	71,6% (66,1; 76,6)	170 (125; 232)
	Mencevax ACWY	Mese 1	12	100% (73,5; 100)	2663 (1822; 3892)
		Anno 1	12	50,0% (21,1; 78,9)	22,3 (3,4; 146)
		Anno 2	100	44,0% (34,1; 54,3)	19,4 (11,4; 33,0)
		Anno 4	107	43,9% (34,3; 53,9)	26,0 (16,6; 40,7)
		Anno 5	105	44,8% (35,0; 54,8)	29,6 (18,7; 46,7)
MenACWY-TT		Mese 1	27	100% (87,2; 100)	3659 (2193; 6106)
		Anno 1	28	96,4% (81,7; 99,9)	1158 (572; 2342)
		Anno 2	100	86,0% (77,6; 92,1)	367 (232; 580)
		Anno 4	309	82,8% (78,2; 86,9)	350 (269; 457)
		Anno 5	299	84,3% (79,7; 88,2)	306 (236; 396)

* Per i punti temporali successivi alla vaccinazione Mese 1, Anno 1 e Anno 2, sono stati testati un sottoinsieme di campioni con i saggi PHE rSBA

Anno 4: l'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte ATP per la persistenza

Anno 5: l'analisi di immunogenicità è stata condotta sulla coorte totale per la persistenza

** test rSBA eseguiti presso i laboratori PHE in UK

Tabella 5: dati di persistenza ad 1 anno (hSBA) in bambini di età dai 2 ai 10 anni al momento della vaccinazione

Gruppo	Risposta a	Punto-temporale	hSBA*		
			N	≥4 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Mencevax ACWY	Mese 1	35	25,7% (12,5; 43,3)	4,1 (2,6; 6,5)
		Anno 1	35	11,4% (3,2; 26,7)	2,5 (1,9; 3,3)
	MenACWY-TT	Mese 1	111	82,0% (73,6; 88,6)	57,0 (40,3; 80,6)
		Anno 1	104	18,3% (11,4; 27,1)	3,5 (2,7; 4,4)

C	Mencevax ACWY	Mese 1	38	39,5% (24,0; 56,6)	13,1 (5,4; 32,0)
		Anno 1	31	32,3% (16,7; 51,4)	7,7 (3,5; 17,3)
	MenACWY-TT	Mese 1	107	89,7% (82,3; 94,8)	155 (101; 237)
		Anno 1	105	95,2% (89,2; 98,4)	129 (95,4; 176)
W-135	Mencevax ACWY	Mese 1	35	34,3% (19,1; 52,2)	5,8 (3,3; 9,9)
		Anno 1	31	12,9% (3,6; 29,8)	3,4 (2,0; 5,8)
	MenACWY-TT	Mese 1	107	95,3% (89,4; 98,5)	134 (101; 178)
		Anno 1	103	100% (96,5; 100)	257 (218; 302)
Y	Mencevax ACWY	Mese 1	32	43,8% (26,4; 62,3)	12,5 (5,6; 27,7)
		Anno 1	36	33,3% (18,6; 51,0)	9,3 (4,3; 19,9)
	MenACWY-TT	Mese 1	94	84,0% (75,0; 90,8)	93,7 (62,1; 141)
		Anno 1	106	99,1% (94,9; 100)	265 (213; 330)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP adattata per ogni punto temporale.

** test hSBA eseguiti presso i laboratori GSK

Tabella 6: dati di persistenza a 15 mesi (hSBA) in bambini di età dai 3 ai 5 anni al momento della vaccinazione

Gruppo	Risposta a	Punto-temporale	hSBA*		
			N	≥4 (95%IC)	GMT (95%IC)
A	Mencevax ACWY	Mese 1	26	42,3% (23,4; 63,1)	5,9 (3,2; 11,0)
		Mese 15	14	7,1% (0,02; 33,9)	2,2 (1,8; 2,7)
	MenACWY-TT	Mese 1	42	83,3% (68,6; 93,0)	23,7 (14,8; 38,1)
		Mese 15	24	20,8% (7,1; 42,2)	3,5 (2,2; 5,7)
C	Mencevax ACWY	Mese 1	14	92,9% (66,1; 99,8)	25,7 (12,6; 52,7)

		Mese 15	22	77,3% (54,6; 92,2)	28,1 (12,9; 61,0)
	MenACWY-TT	Mese 1	23	95,7% (78,1; 99,9)	95,0 (53,6; 168)
		Mese 15	35	94,3% (80,8; 99,3)	112 (70,2; 180)
W-135	Mencevax ACWY	Mese 1	22	63,6% (40,7; 82,8)	49,6 (14,9; 165)
		Mese 15	6	33,3% (4,3; 77,7)	8,1 (0,8; 79,7)
	MenACWY-TT	Mese 1	40	90,0% (76,3; 97,2)	284 (154; 522)
		Mese 15	24	95,8% (78,9; 99,9)	221 (137; 359)
Y	Mencevax ACWY	Mese 1	28	53,6% (33,9; 72,5)	10,8 (5,3; 21,9)
		Mese 15	19	63,2% (38,4; 83,7)	20,9 (7,4; 58,9)
	MenACWY-TT	Mese 1	38	92,1% (78,6; 98,3)	55,7 (35,9; 86,5)
		Mese 15	32	90,6% (75,0; 98,0)	92,3 (48,6; 175)

L'analisi di immunogenicità è stata condotta in una coorte ATP adattata per ogni punto temporale.

** test hSBA eseguiti presso i laboratori GSK

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:
Saccarosio
Trometamolo

Solvente:
Fenolo
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a 2°C – 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione successive alla ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3 .

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo e solvente (5 ml) in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo, da 10 dosi – confezione da 50.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino deve essere ispezionato visivamente per verificare l'assenza di qualsiasi particella estranea e/o diversa colorazione prima della somministrazione. Qualora si verifici l'uno o l'altro caso, eliminare il vaccino.

Mencevax ACWY deve essere ricostituito aggiungendo interamente il contenuto del contenitore del solvente fornito, al flaconcino contenente la polvere. La polvere deve essere completamente dissolta nel solvente. Il vaccino ricostituito è una soluzione chiara incolore.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer S.r.l.
Via Isonzo, 71 –
04100 Latina- Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“Polvere e solvente per soluzione iniettabile” 50 Flaconcini (vetro) multidose polvere + 50 Flaconcini vetro multidose solvente AIC: 038504066

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 marzo 2009/Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco