

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Menveo®

vacina meningocócica ACWY (conjugada)

APRESENTAÇÃO

A vacina **Menveo®** é apresentada sob a forma de um pó liofilizado e um diluente para solução injetável e está disponível em embalagens com:

- 01 frasco-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados do meningococo do sorogrupo A, sob a forma de pó liofilizado, com tampa de borracha halobutil.

- 01 frasco-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados dos meningococos dos sorogrupos C, W-135 e Y, na forma líquida, com tampa de borracha de butil.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE, USO ADOLESCENTE E ADULTO

COMPOSIÇÃO

Uma dose de 0,5 mL da vacina reconstituída contém:

Oligossacarídeo meningocócico A.....	10 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	16,7 a 33,3 mcg
Oligossacarídeo meningocócico C.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7,1 a 12,5 mcg
Oligossacarídeo meningocócico W-135.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3,3 a 8,3mcg
Oligossacarídeo meningocócico Y.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5,6 a 10 mcg

Excipientes: fosfato de potássio di-hidrogenado; sacarose; cloreto de sódio; fosfato de sódio di-hidrogenado mono-hidratado, fosfato dissódico hidrogenado di-hidratado e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A vacina **Menveo®** é indicada para imunização ativa de crianças (a partir de 2 meses de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição à *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y, para prevenir doença meningocócica invasiva. A utilização dessa vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

IMUNOGENICIDADE

A eficácia de **Menveo®** foi inferida a partir da medida de produção de anticorpos anticapsulares sorogrupo específicos com base na atividade bactericida. O poder bactericida do soro (SBA) foi medido utilizando soro humano como fonte exógena de complemento (hSBA). O hSBA foi o correlato original de proteção contra doença meningocócica.

A imunogenicidade foi avaliada em ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, controlados ativamente, que incluíram indivíduos com idades entre 2 meses e 65 anos de idade.

Resposta imunológica após uma série de 4 doses em lactentes (de 2 meses a 16 meses de idade)

O desfecho pré-especificado para a imunogenicidade da vacina **Menveo®** em crianças que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade foi a proporção de indivíduos que alcançaram um título de hSBA $\geq 1:8$, com o limite inferior do IC de 95% bilateral para a estimativa de ponto ser $\geq 80\%$ dos vacinados para o sorogrupo A, e $\geq 85\%$ dos vacinados para os sorogrupos C, W-135 e Y, um mês após a última dose. Os soros foram obtidos aos 2 meses (antes da primeira dose em lactentes), aos 7 meses (1 mês após a série em lactentes), aos 12 meses (antes da série em lactentes mais velhos), e aos 13 meses de idade (1 mês após a última dose) que permitiu a avaliação da imunogenicidade da série de imunização em lactentes, bem como da série completa. A imunogenicidade da vacina **Menveo®** em lactentes foi avaliada em dois estudos pivotais, randomizados, controlados, multicêntricos, que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses de idade e indivíduos que receberam uma série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 16 meses de idade.

Em dois ensaios pivotais principais foram cumpridos os critérios pré-especificados de imunogenicidade para todos os quatro sorogrupos A, C, W-135 e Y, 1 mês após completar a série de 4 doses aos 2, 4, 6 e 12 meses (Tabela 1).

Tabela 1: Resposta de anticorpo bactericida após a administração de Menveo® na rotina de vacinação pediátrica aos 2, 4, 6 e 12 (16) meses de idade

Sorogrupo		2, 4, 6, 12 meses de idade				2, 4, 6, 16 meses de idade	
		Estudo V59P14 – indivíduos nos Estados Unidos		Estudo V59_33		Estudo V59P14 – indivíduos na América Latina	
		Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose	Após 3ª dose	Após 4ª dose
A		N = 212	N = 84	N=202	N=168	N=268	N=120
	% $\geq 1:8$	67	94	76	89	89	95
	IC de 95%	(61, 74)	(87*, 98)	(69, 81)	(83*, 93)	(85, 93)	(89, 98)
	GMT	13	77	21	54	43	146
C		N = 204	N = 86	N=199	N=156	N=272	N=122
	% $\geq 1:8$	97	98	94	95	97	98
	IC de 95%	(93, 99)	(92*, 100)	(90, 97)	(90*, 98)	(94, 99)	(94, 100)
	GMT	108	227	74	135	150	283

	IC de 95%	(92, 127)	(155, 332)	(62, 87)	(107, 171)	(127, 177)	(225, 355)
W-135		N = 197	N = 85	N=194	N=153	N=264	N=112
	% ≥ 1:8	96	100	98	97	98	100
	IC de 95%	(93, 99)	(96*, 100)	(95, 99)	(93*, 99)	(96,100)	(97, 100)
	GMT	100	416	79	215	182	727
Y		N = 182	N = 84	N=188	N=153	N=263	N=109
	% ≥ 1:8	96	100	94	96	98	99
	IC de 95%	(92, 98)	(96*, 100)	(89, 97)	(92*, 99)	(96, 99)	(95, 100)
	GMT	73	95	51	185	125	590
	IC de 95%	(62, 86)	(269, 580)	(43, 61)	(148, 233)	(107, 146)	(463, 751)

* Os critérios pré-especificados para adequação da resposta imune foram encontrados (Estudo V59P14, coorte dos Estados Unidos: limite inferior (LI) do IC de 95%) ≥ 80% para o sorogrupo A e ≥ 85% para os sorogrupos C, W-135, e Y; Estudo V59_33: LI do IC de 95% ≥ 80% para o sorogrupo A e ≥ 85% para os sorogrupos C, W e Y. Teste Soro Bactericida utilizando complemento humano como fonte exógena (hSBA).

% ≥ 1.8 = proporção de indivíduos com hSBA ≥ 1.8 contra um determinado sorogrupo; IC = intervalo de confiança; GMT = título geométrico médio de anticorpo; N= número de lactentes elegíveis para inclusão na análise por protocolo de imunogenicidade, os quais obtiveram resultados sorológicos avaliados e disponíveis após a 3ª e 4ª doses.

Em um estudo separado conduzido no Canadá com 90 crianças que receberam a vacina **Menveo**® concomitantemente com o toxoide diftérico, pertussis (acelular), toxoide tetânico, pólio inativado tipos 1, 2 e 3, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), e vacina pneumocócica heptavalente (conjugada), a porcentagem de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foi de 49% para o sorogrupo A, 89% para o sorogrupo C, 92% para o sorogrupo W-135 e 85% para o sorogrupo Y, 1 mês após a segunda dose da série de imunização em lactentes (doses administradas aos 2 e 4 meses de idade).

RESPOSTA IMUNOLÓGICA APÓS A SEGUNDA DOSE DA SÉRIE EM CRIANÇAS DE 6 MESES A 23 MESES DE IDADE.

A imunogenicidade da vacina **Menveo**® foi avaliada em crianças, que não receberam as 4 doses da série, mas receberam duas doses da série. Entre os 386 indivíduos incluídos na análise por protocolo, após administração da vacina **Menveo**® aos 7-9 meses e aos 12 meses, as proporções de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 para os sorogrupos A, C, W-135, e Y foram respectivamente: 88% (84-91), 100% (98-100), 98% (96-100), 96% (93-99).

Uma segunda dose da série foi também examinada em um estudo com crianças latino-americanas que receberam a vacina **Menveo**® aos 12 e 16 meses de idade. Dentre os 106 indivíduos incluídos na análise por protocolo, as proporções de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 para os sorogrupos A, C, W-135 e Y foram, respectivamente, de 97% (92-99), 100% (96-100), 100% (96-100), e 100% (96-100).

Em um estudo de fase 3, randomizado controlado, aproximadamente 600 lactentes saudáveis e crianças na Alemanha e na Austrália foram randomizados em três grupos: aqueles que receberam duas doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) aos 6 e 12 meses de idade ou dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) aos 12 meses de idade, ou dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade. A não-inferioridade de 1 dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada) *versus* 1 dose da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada), em termos de porcentagem de indivíduos com títulos de hSBA ≥ 1:8 para o sorogrupo C, não foi alcançada; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta (83% *versus* 92%) após uma dose da vacina meningocócica ACWY (conjugada). Uma análise *ad hoc*, levando em consideração os títulos de pré-vacinação também foi realizada, onde foi demonstrado que a resposta sérica, após dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) foi comparável à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) em crianças de 12 meses de idade. Além disso, o esquema recomendado de 2 doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) induziu respostas imunes mais elevadas do que a dose única da vacina meningocócica ACWY (conjugada) ou da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) aos 12 meses de idade.

Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após série de vacinação primária de 4 doses ou 2 doses em lactentes e crianças (2 meses a 23 meses de idade)

A persistência de anticorpos aos 40 e 60 meses de idade após a vacinação primária quer com 4 doses no primeiro ano de vida ou 2 doses no segundo ano de vida foi avaliada no estudo de extensão V59P14E1. Um nível substancial de persistência de anticorpos foi observado contra os sorogrupos W e Y, com as percentagens de indivíduos com títulos de hSBA ≥ 1:8 depois de uma série primária de 4 doses para lactentes ou de 2 doses no segundo ano de vida, maior do que o controle naive (sem exposição prévia) em ambos os momentos. Em ambos os momentos, GMTs de hSBA também foram elevados em ambos os grupos de indivíduos vacinados, em comparação com controles naive. Para os sorogrupos A e C, os níveis de anticorpos foram mais elevados do que os dos controles naive para os indivíduos que tinham recebido 2 doses da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no segundo ano de vida no estudo principal tanto aos 40 quanto aos 60 meses de idade. Entre os indivíduos que receberam a série de imunização de 4 doses para lactentes no estudo principal, os títulos de anticorpos aos 40 meses de idade foram maiores do que os dos controles naive, mas mais baixos do que os de indivíduos que receberam 2 doses no segundo ano de vida. No entanto, aos 60 meses de idade, os níveis de anticorpos contra os sorogrupos A e C foram, em geral, ligeiramente maiores do que os dos controles naive para os que receberam 4 doses primárias da vacina meningocócica ACWY (conjugada) (Tabela 2).

Não há dados sobre persistência de anticorpos a longo prazo depois de uma série de 3 doses e há dados muito limitados após uma única dose administrada em crianças de 2 a 23 meses de idade.

Tabela 2: Persistência da resposta imune aos 40 e 60 meses de idade após a série de vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em lactentes e crianças (2 a 23 meses de idade)

Vacinação primária de 2 a 23 meses de idade								
Tempo de persistência	Série de 4 doses em lactentes (2,4,6,12/13 meses de idade)				Série de 2 doses (12/13 e 15)			
	40 meses		60 meses		40 meses		60 meses	
	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)	%hSBA ≥1:8 (IC de 95%)	hSBA GMTs (IC de 95%)
A	N=121	N=121	N=122	N=122	N=48	N=48	N=48	N=48
	9 (5-16)	2.44 (1.95-3.07)	6 (2, 11)	2.22 (1.82, 2.71)	31 (19, 46)	4.19 (3.04, 5.78)	25 (14, 40)	3.53 (3.65, 4.7)
C	N=121	N=121	N=122	N=122	N=47	N=47	N=48	N=48

	29 (31, 38)	5.55 (4.09, 7.55)	26 (19, 35)	5.23 (3.95, 6.93)	55 (40, 70)	12 (7.43, 20)	54 (39, 69)	13 (8.34, 21)
W-135	N=118	N=118	N=120	N=120	N=46	N=46	N=47	N=47
	74 (65, 81)	23 (17, 31)	69 (59, 77)	17 (13, 22)	85 (71, 94)	40 (25, 63)	81 (67, 91)	24 (15, 37)
Y	N=119	N=119	N=121	N=121	N=47	N=47	N=48	N=48
	63 (54, 72)	15 (11, 21)	56 (47, 65)	11 (8.39, 15)	79 (64, 89)	28 (17, 45)	73 (58, 85)	16 (10, 25)

IMUNOGENICIDADE EM CRIANÇAS

No estudo pivotal V59P20 a imunogenicidade da vacina **Menveo**® foi comparada com a vacina meningocócica A,C,W-135 e Y conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D); 1170 crianças foram vacinadas com a vacina **Menveo**® e 1161 receberam a vacina comparadora nas populações por protocolo. Nos dois estudos de suporte V59P8 e V59P10, a imunogenicidade da vacina **Menveo**® foi comparada à da vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS).

No estudo pivotal, randomizado, observador cego V59P20, onde os participantes foram divididos por idade (2 a 5 anos e de 6 a 10 anos), a imunogenicidade de uma única dose da vacina **Menveo**® um mês após a vacinação foi comparada à dose da vacina MenACWY-D. Em ambos os grupos etários, a não inferioridade da vacina **Menveo**® em relação à vacina MenACWY-D para a proporção de indivíduos com sororesposta e percentual de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foi demonstrada para os sorogrupos C, W-135 e Y, mas não para o sorogrupo A. Para ambos os grupos etários (2-5 anos e 6-10 anos de idade), a resposta imune conforme mensurada pelo hSBA GMTs foi não inferior para todos os sorogrupos (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para Menveo® e para a vacina MenACWY-D 1 mês após a vacinação de indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogrupo	2-5			6-10			2-10		
	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo® - MenACWY-D) ou razão de GMT (Menveo®/ MenACWY-D) (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo® - MenACWY-D) ou razão de GMT (Menveo®/ MenACWY-D) (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo® - MenACWY-D) ou razão de GMT (Menveo®/ MenACWY-D) (IC de 95%)
A	N=606	N=611		N=551	N=541		N=1157	N=1152	
% Sororesposta‡	72 (68, 75)	77 (73, 80)	-5 (-10.0, -0.3)	77 (73, 80)	83 (79, 86)	-6 (-11, -1)	74 (71,76)	80 (77,82)	-6* (-9, -2)
% ≥ 1:8	72 (68, 75)	78 (74, 81)	-6 (-11, -1)	77 (74, 81)	83 (80, 86)	-6 (-11, -1)	75 (72, 77)	80 (78, 83)	-6* (-9,-3)
GMT	26 (22, 30)	25 (21, 29)	1.04* (0.86, 1.27)	35 (29, 42)	35 (29, 41)	1.01* (0.83, 1.24)	30 (27, 34)	29 (26, 33)	1.03* (0.89, 1.18)
C	N=607	N=615		N=554	N=539		N=1161	N=1154	
% Sororesposta‡	60 (56, 64)	56 (52, 60)	4* (-2, 9)	63 (59, 67)	57 (53, 62)	6* (0, 11)	61 (58, 64)	57 (54, 60)	5* § (1, 9)
% ≥ 1:8	68 (64, 72)	64 (60, 68)	4* (-1, 10)	77 (73, 80)	74 (70, 77)	3* (-2, 8)	72 (70, 75)	68 (66, 71)	4* (0, 8)
GMT	18 (15, 20)	13 (11, 15)	1.33* § (1.11, 1.6)	36 (29, 45)	27 (21, 33)	1.36* § (1.06, 1.73)	23 (21, 27)	17 (15, 20)	1.34* § (1.15, 1.56)
W-135	N=594	N=605		N=542	N=533		N=1136	N=1138	
% Sororesposta‡	72 (68, 75)	58 (54, 62)	14* § (9, 19)	57 (53, 61)	44 (40, 49)	13* § (7, 18)	65 (62, 67)	51 (48, 54)	13* § (9, 17)
% ≥ 1:8	90 (87, 92)	75 (71, 78)	15* § (11, 19)	91 (88, 93)	84 (81, 87)	7* § (3, 11)	90 (88, 92)	79 (77, 81)	11* § (8, 14)
GMT	43 (38, 50)	21 (19, 25)	2.02* § (1.71, 2.39)	61 (52, 72)	35 (30, 42)	1.72* § (1.44, 2.06)	49 (44, 54)	26 (23, 29)	1.87* § (1.65, 2.12)
Y	N=593	N=600		N=545	N=539		N=1138	N=1139	
% Sororesposta‡	66 (62, 70)	45 (41, 49)	21* § (16, 27)	58 (54, 62)	39 (35, 44)	19* § (13, 24)	62 (60, 65)	42 (40, 45)	20* § (16, 24)
% ≥ 1:8	76 (72, 79)	57 (53, 61)	19* § (14, 24)	79 (76, 83)	63 (59, 67)	16* § (11, 21)	77 (75, 80)	60 (57, 63)	18* § (14, 21)
GMT	24 (20, 28)	10 (8.68, 12)	2.36* § (1.95, 2.85)	34 (28, 41)	14 (12, 17)	2.41* § (1.95, 2.97)	29 (25, 32)	12 (11, 14)	2.37* § (2.06, 2.73)

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥ 1:8 pós-vacinação para indivíduos com um hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [**Menveo**® menos MenACWY-D] e > 0,5 para razão de GMTs [**Menveo**®/ MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs).

No mesmo estudo, grupos separados de crianças, com idade de 2 a 5 anos (N=297) na população por protocolo foram imunizadas com duas doses da vacina **Menveo**®, com intervalos de 2 meses. As taxas de sororesposta observadas (com IC de 95%) 1 mês após a segunda dose foram: 91% (87-94), 98% (95-99), 89% (85-92) e 95% (91-97) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. As proporções de indivíduos com hSBA \geq 1:8 (IC de 95%) foram de 91% (88-94), 99% (97-100), 99% (98-100) e 98% (95-99) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente. Os hSBA GMTs (IC de 95%) para este grupo foram de 64 (51-81), 144 (118-177), 132 (111-157) e 102 (82-126) para os sorogrupos A, C, W-135 e Y, respectivamente.

Em outro estudo randomizado, observador cego (V59P8), crianças norte-americanas foram imunizadas com uma única dose da vacina **Menveo**® (N=284) ou da vacina MenACWY-PS (N=285). Em crianças com 2-10 anos de idade, bem como em cada grupo etário separado (2-5 e 6-10 anos), a resposta imune medida através da percentagem de indivíduos com sororesposta, hSBA \geq 1:8 e GMTs foi não inferior à vacina comparadora MenACWY-PS (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação das respostas de anticorpos bactericidas séricos para Menveo® e para a vacina MenACWY-PS, 1 mês e 12 meses após a vacinação dos indivíduos de 2 a 10 anos de idade

Desfecho do Sorogrupo	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo® - MenACWY-PS) ou razão de GMT (Menveo®/ MenACWY - PS) (IC de 95%)	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Diferença Percentual (Menveo® - MenACWY-PS) ou razão de GMT (Menveo®/ MenACWY-PS) (IC de 95%)
A	N=280	N=281		N=253	N=238	
Sororesposta ‡	79 (74, 84)	37 (31, 43)	43 *§ (35-50)	n/a	n/a	
% \geq 1:8	79 (74, 84)	37 (31, 43)	42 *§ (35, 49)	23 (18, 29)	13 (9, 18)	10 *§ (3, 17)
GMT	36 (30, 44)	6.31 (5.21, 7.64)	5.74 (4.38, 7.53)	3.88 (3.39, 4.44)	3 (2.61, 3.44)	1.29 *§ (1.07, 1.57)
C	N=281	N=283		N=252	N=240	
Sororesposta ‡	64 (59, 70)	43 (38, 49)	21 *§ (13, 29)	n/a	n/a	
% \geq 1:8	73 (68, 78)	54 (48, 60)	19 *§ (11, 27)	53 (47, 59)	44 (38, 51)	9 * (0, 18)
GMT	26 (21, 34)	15 (12, 20)	1.71 *§ (1.22, 2.40)	11 (8.64, 13)	9.02 (7.23, 11)	1.19 * (0.87, 1.62)
W-135	N=279	N=282		N=249	N=237	
Sororesposta ‡	67 (61, 72)	31 (26, 37)	35 *§ (28, 43)	n/a	n/a	
% \geq 1:8	92 (88, 95)	66 (60, 71)	26 *§ (20, 33)	90 (86, 94)	45 (38, 51)	46 *§ (38, 53)
GMT	60 (50, 71)	14 (12, 17)	4.26 *§ (3.35, 5.43)	42 (35, 50)	7.57 (6.33, 9.07)	5.56 *§ (4.32, 7.15)
Y	N=280	N=282		N=250	N=239	
Sororesposta ‡	75 (70, 80)	38 (32, 44)	37 *§ (30, 45)	n/a	n/a	
% \geq 1:8	88 (83, 91)	53 (47, 59)	34 *§ (27, 41)	77 (71, 82)	32 (26, 38)	45 *§ (37, 53)
GMT	54 (44, 66)	11 (9.29, 14)	4.70 *§ (3.49, 6.31)	27 (22, 33)	5.29 (4.34, 6.45)	5.12 *§ (3.88, 6.76)

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA \geq 1:8 pós-vacinação para indivíduos com hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA \geq 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [**Menveo**® menos MenACWY-PS] e > 0,5 para razão de GMTs [**Menveo**®/ MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs). n/a = não aplicável

Em um estudo randomizado, observador cego (V59P10) conduzido na Argentina, crianças foram imunizadas com uma única dose da vacina **Menveo**® (N=949) ou da vacina MenACWY-PS (N=551).

A imunogenicidade foi avaliada em um conjunto de 150 indivíduos em cada grupo da vacina. A resposta imune observada nas crianças de 2-10 anos de idade foi muito similar àquela observada no estudo V59P8 apresentada acima: a resposta imune da vacina **Menveo**® 1 mês após a vacinação, conforme medida pelo percentual de indivíduos com sororesposta, hSBA \geq 1:8 e GMTs foi não inferior à vacina MenACWY-PS.

IMUNOGENICIDADE EM ADOLESCENTES

No estudo pivotal (V59P13), adolescentes ou adultos receberam uma dose da vacina **Menveo**® (N=2649) ou uma vacina comparadora (MenACWY-D) (N=875). O soro foi coletado antes e 1 mês após a vacinação.

Em outro estudo (V59P6), conduzido em 524 adolescentes, a imunogenicidade da vacina **Menveo**® foi comparada à da vacina MenACWY-PS.

Na população com 11 a 18 anos de idade do estudo pivotal, V59P13, foi demonstrada não inferioridade da vacina **Menveo**®, em comparação à vacina MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos empregando todos os três desfechos (% de sororesposta [desfecho primário], % hSBA \geq 1:8, e hSBA GMTs). Todos os desfechos foram avaliados um mês após a vacinação (Tabela 5).

Tabela 5: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com Menveo® 1 mês após a vacinação de indivíduos de 11-18 anos

Sorogrupo	Desfecho	Menveo®	MenACWY-D	Comparação de Menveo® e MenACWY-D	
		% (IC de 95%)	% (IC de 95%)	Menveo® / MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo® menos MenACWY-D (IC de 95%)
A		N=1075	N=359		
	Sororesposta em %‡	75 (72, 77)	66 (61, 71)		8 (3, 14)*§
	% \geq 1:8	75 (73, 78)	67 (62, 72)	-	8 (3, 14)*§
	GMT	29 (24, 35)	18 (14, 23)	1,63 (1,31; 2,02)*§	-
C		N=1396	N=460		
	Sororesposta em %‡	76 (73, 78)	73 (69, 77)		2 (-2, 7)*
	% \geq 1:8	85 (83, 87)	85 (81, 88)	-	0 (-4, 4)*
	GMT	50 (39, 65)	41 (30, 55)	1,22 (0,97, 1,55)*	-
W-135		N=1024	N=288		
	Sororesposta em %‡	75 (72, 77)	63 (57, 68)		12 (6, 18)*§
	% \geq 1:8	96 (95, 97)	88 (84, 92)	-	8% (4, 12)*§
	GMT	87 (74, 102)	44 (35, 54)	2,00 (1,66; 2,42)*§	-
Y		N=1036	N=294		
	Sororesposta em %‡	68 (65, 71)	41 (35, 47)		27 (20, 33)*§
	% \geq 1:8	88 (85, 90)	69 (63, 74)	-	19 (14, 25)*§
	GMT	51 (42, 61)	18 (14, 23)	2,82 (2,26; 3,52)*§	-

‡ A sororesposta foi definida como: indivíduos com um hSBA <1:4 pré-vacinação, um hSBA \geq 1:8 pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSB \geq 1:4 pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

* Foi atendido o critério de não inferioridade para o desfecho primário (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina, [Menveo® menos MenACWY-D] e > 0,5 para a razão de GMTs [Menveo®/MenACWY-D]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou > 1,0 para a razão de GMTs).

A persistência da resposta imune para a vacina **Menveo**®, 21 meses após a vacinação entre o grupo de indivíduos com idade de 11-18 anos no momento da vacinação é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6: Persistência da resposta imune aproximadamente 21 meses após a vacinação com Menveo® (indivíduos com idade de 11 a 18 anos no momento da vacinação)

Desfecho do Sorogrupo	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-D (IC de 95%)	Naive‡ (IC de 95%)	Menveo® vs MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo® vs Naive (IC de 95%)	MenACWY-D vs Naive (IC de 95%)
A	N=275	N=179	N=97	Valor de P[§]	Valor de P[§]	Valor de P[§]
% \geq 1:8	36 (30, 42)	23 (17, 30)	5 (2, 12)	0.040*	0.012*	0.012*
GMT	5.29 (4.63, 6.05)	3.5 (2.97, 4.14)	2.36 (1.88, 2.96)	0.012*	0.012*	0.030*
C	N=275	N=179	N=97			
% \geq 1:8	62 (56, 68)	59 (52, 66)	42 (32, 53)	0.360	0.012*	0.040*
GMT	10	8.96	5.95	0.200	0.012*	0.028*

	(9,02, 12)	(7,51, 11)	(4,68, 7,56)			
W-135	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	84 (79, 88)	74 (67, 80)	51 (40, 61)	0.036*	0.012*	0.012*
GMT	18 (15, 20)	14 (12, 17)	7,80 (6,11, 9,97)	0.154	0.012*	0.012*
Y	N=273	N=176	N=97			
% ≥ 1:8	67 (61, 72)	54 (47, 62)	40 (30, 51)	0.040*	0.012*	0.046*
GMT	12 (10, 14)	7,85 (6,54, 9,43)	5,14 (4,01, 6,60)	0.012*	0.012*	0.028*

‡ Indivíduos com idades combinadas previamente não imunizados com a vacina meningocócica.

§ Ajustado para comparações múltiplas utilizando o método step-down Bonferroni (Holm).

* Valor de P < 0,05.

No estudo de não inferioridade, V59P6, a imunogenicidade foi avaliada entre adolescentes na faixa etária de 11-17 anos randomizados para receber a vacina **Menveo**® - ou a vacina meningocócica ACWY polissacarídica (MenACWY-PS). A vacina **Menveo**® demonstrou ser não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (A, C, W e Y) de acordo com a sororesposta, as proporções atingindo hSBA ≥ 1:8 e GMTs (Tabela 7).

Tabela 7: Imunogenicidade de uma dose de Menveo® ou da vacina MenACWY-PS em adolescentes, medidas 1 mês após a vacinação

Sorogrupo	Desfecho	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Comparação de Menveo® e MenACWY-PS	
				Menveo® / MenACWY-PS† (IC de 95%)	Menveo® menos MenACWY-PS + (IC de 95%)
A		N=148	N=179		
	Sororesposta em %‡	80 (73, 86)	41 (34, 49)	-	39*§ (29, 48)
	% ≥ 1:8	81 (74, 87)	41 (34, 49)	-	40*§ (30, 49)
	GMT	34 (26, 44)	6,97 (5,51; 8,82)	4,87*§ (3,41; 6,95)	-
C		N=148	N=177		
	Sororesposta em %‡	76 (68, 82)	54 (47, 62)	-	21*§ (11, 31)
	% ≥ 1:8	83 (76, 89)	63 (56, 70)	-	20*§ (10, 29)
	GMT	58 (39, 85)	30 (21, 43)	1,9*§ (1,13; 3,19)	-
W-135		N=146	N=173		
	Sororesposta em %‡	84 (77, 90)	71 (63, 77)	-	14*§ (5, 23)
	% ≥ 1:8	90 (84, 95)	86 (80, 91)	-	4%* (-3, 11)
	GMT	49 (39, 62)	30 (24, 37)	1,65*§ (1,22; 2,24)	-
Y		N=147	N=177		
	Sororesposta em %‡	86 (79, 91)	66 (59, 73)	-	20*§ (11, 28)
	% ≥ 1:8	95 (90, 98)	81 (74, 86)	-	14*§ (7, 21)
	GMT	100 (74, 134)	34 (26, 45)	2,91*§ (1,99; 4,27)	-

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥ 1:8 pós-vacinação para indivíduos com hSBA < 1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

+Diferenças nas proporções para **Menveo**® menos MenACWY-PS.

†Razão de GMTs entre **Menveo**® e MenACWY-PS.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10% para diferenças entre os grupos de vacina [**Menveo**® menos MenACWY-PS], > 0,5 para proporções de GMTs [**Menveo**® menos MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou >1,0 para a razão de GMTs).

IMUNOGENICIDADE EM ADULTOS

Na população com 19 a 55 anos de idade do estudo V59P13, foi demonstrada não inferioridade da vacina **Menveo**® em comparação com MenACWY-D para todos os quatro sorogrupos usando todos os três desfechos (sororesposta [desfecho primário], hSBA ≥ 1:8, e hSBA GMTs) (Tabela 8)

Tabela 8: Respostas de anticorpos bactericidas séricos obtidas com Menveo® 1 mês após a vacinação de indivíduos com idade de 19-55 anos

Desfecho do Sorogrupo	Menveo®	MenACWY-D	Comparação de Menveo® e MenACWY-D
-----------------------	---------	-----------	-----------------------------------

	(IC de 95%)	(IC de 95%)	Menveo® / MenACWY-D (IC de 95%)	Menveo® menos MenACWY-D (IC de 95%)
A	N=963	N=321		
Sororesposta em %‡	67 (64, 70)	68 (63, 73)		-1 (-7, 5)*
% ≥ 1:8	69 (66, 72)	71 (65, 76)	-	-2 (-7, 4)*
GMT	31 (27, 36)	30 (24, 37)	1,06 (0,82; 1,37)*	-
C	N=902	N=300		
Sororesposta em %‡	68 (64, 71)	60 (54, 65)		8 (2, 14) *§
% ≥ 1:8	80 (77, 83)	74 (69, 79)	-	6 (1, 12) *§
GMT	50 (43, 59)	34 (26, 43)	1,50 (1,14, 1,97) *§	-
W-135	N=484	N=292		
Sororesposta em %‡	50 (46, 55)	41 (35, 47)		9 (2, 17) *§
% ≥ 1:8	94 (91, 96)	90 (86, 93)	-	4 (0, 9)*
GMT	111 (93, 132)	69 (55, 85)	1,61 (1,24; 2,1) *§	-
Y	N=503	N=306		
Sororesposta em %‡	56 (51, 60)	40 (34, 46)		16 (9, 23) *§
% ≥ 1:8	79 (76, 83)	70 (65, 75)	-	9 (3, 15) *§
GMT	44 (37, 52)	21 (17, 26)	2,10 (1,60; 2,75) *§	-

‡ A sororesposta foi definida como: indivíduos com um hSBA <1:4 pré-vacinação, um hSBA ≥1:8 pós-vacinação e, nos indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação, um título pós-vacinação pelo menos 4 vezes maior do que o do período basal.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo® menos MenACWY-D], e > 0.5 para a razão de GMTs [Menveo®/MenACWY-D]).

§Diferença estatisticamente significativa (limite inferior do IC de 95% bilateral > 0% para diferenças entre os grupos de vacina, ou > 1,0 para a razão de GMTs).

IMUNOGENICIDADE EM ADULTOS IDOSOS

A imunogenicidade comparativa da vacina Menveo® vs. a vacina MenACWY-PS foi avaliada em indivíduos com idade de 56-65 anos no estudo V59P17. A proporção de indivíduos com hSBA ≥ 1:8 foi não inferior à vacina MenACWY-PS para todos os quatro sorogrupos (Tabela 9).

Tabela 9: Imunogenicidade de uma dose de Menveo® ou da vacina ACWY-PS em adultos com idade entre 56-65 anos, medido 1 mês após a vacinação

Desfecho do Sorogrupo	Menveo® (IC de 95%)	MenACWY-PS (IC de 95%)	Menveo®/MenACWY- PS (IC de 95%)	Menveo® menos MenACWY-PS (IC de 95%)
A	N=83	N=41		
% Sororesposta‡	86% (76, 92)	61% (45,76)	-	25 (9, 41)* §
% hSBA ≥ 1:8	87 (78, 93)	63 (47, 78)	-	23 (8, 40)* §
GMT	111 (70,175)	21 (11,39)	5.4 (2.47, 12)* §	-
C	N=84	N=41		
% Sororesposta‡	83% (74, 91)	73% (57, 86)	-	10 (-4, 27)*
% hSBA ≥ 1:8	90 (82, 96)	83 (68, 93)	-	8 (-4, 23)*
GMT	196 (125,306)	86 (45,163)	2.27 (1.05, 4.95)* §	-

W-135	N=82	N=39		
% Sororesposta ‡	61% (50, 72)	54% (37,70)	-	7 (-11, 26)
% hSBA ≥ 1:8	94 (86, 98)	95 (83, 99)	-	-1 (-9, 11)*
GMT	164 (112,240)	132 (76,229)	1.24 (0.64, 2.42)*	-
Y	N=84	N=41		
% Sororesposta ‡	77% (67, 86)	54% (37,69)	-	24 (6, 41)* §
% hSBA ≥ 1:8	88 (79, 94)	68 (52, 82)	-	20 (5, 36)* §
GMT	121 (76,193)	28 (15,55)	4.25 (1.89, 9.56)* §	-

‡ A sororesposta foi definida como: a) hSBA ≥1:8 pós-vacinação para indivíduos com um hSBA <1:4 pré-vacinação; ou b) pelo menos 4 vezes maior do que os títulos do período basal para indivíduos com um hSBA ≥ 1:4 pré-vacinação.

* Foi atendido o critério de não inferioridade (o limite inferior do IC de 95% bilateral > -10 % para diferenças entre os grupos de vacina [Menveo® menos MenACWY-PS] e >0,5 para razão de GMTs [Menveo®/ MenACWY-PS]).

§ Diferença estatisticamente significativa (o limite inferior do IC de 95% bilateral > 0 % para diferenças entre os grupos de vacina ou > 1.0 para razão de GMTs).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia

Grupo farmacoterapêutico: vacinas meningocócicas código ATC: J07AH08

Mecanismo de Ação

A *Neisseria meningitidis* é um diplococo Gram negativo que causa doença invasiva (como meningite e sepsis) com risco de morte.

Globalmente, 5 sorogrupos, A, B, C, Y e W-135 causam quase todas as infecções meningocócicas invasivas. A presença de anticorpos bactericidas séricos protege contra a doença meningocócica invasiva. A vacinação com Menveo® leva à produção de anticorpos bactericidas contra os polissacarídeos capsulares dos sorogrupos A, C, Y e W-135.

Toxicologia não clínica

Carcinogênese, Mutagênese e Danos à Fertilidade

A vacina Menveo® não foi avaliada quanto ao potencial mutagênico ou carcinogênico, ou danos à fertilidade em homens.

Não houve efeitos na *performance* de acasalamento ou fertilidade de coelhas em um estudo de toxicidade embrionária e de desenvolvimento onde os coelhos foram injetados intramuscularmente com a vacina Menveo® aos 35, 21 e 7 dias antes de acasalar e aos 7 e 20 dias de gestação. A fertilidade masculina não foi avaliada em animais.

Farmacocinética

Não foram realizados estudos farmacocinéticos com a vacina Menveo®, pois estes estudos não são exigidos para vacinas.

Dados não clínicos de segurança

Dados não clínicos de segurança não mostram risco para humanos baseado em estudos convencionais de dosagem tóxica repetida e toxicidade referente à reprodução e desenvolvimento.

Em animais de laboratório, reações adversas não foram vistas em coelhas vacinadas ou em sua prole até dia 29 após o nascimento.

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em coelhas recebendo a vacina Menveo® no pré-acasalamento e durante a gestação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente da vacina, incluindo o toxoide diftérico (CRM₁₉₇) ou reação com risco de vida após a administração de vacina contendo componentes semelhantes, são contraindicações à aplicação da vacina (vide item 5. **Advertências e Precauções**).

A exemplo do que ocorre com outras vacinas, a administração de Menveo® deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda. A presença de uma infecção menor não é uma contraindicação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes da injeção de qualquer vacina, o profissional responsável pela vacinação deve tomar todas as precauções para a prevenção de reações alérgicas ou de qualquer outra natureza, incluindo história médica detalhada e estado de saúde atual. Assim como com qualquer vacina injetável, supervisão e tratamento médico adequado devem estar sempre prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Reações relacionadas ao estresse, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação à vacinação como uma resposta psicogênica à injeção com agulha (vide item 9. **Reações Adversas**). É importante que procedimentos estejam disponíveis para evitar lesões devido ao desmaio.

Menveo® não deve nunca ser administrada por via intravascular.

Menveo® não protege contra infecções causadas por outros sorogrupos da *Neisseria meningitidis* não presentes na vacina. Assim como com qualquer vacina, resposta imunológica protetora não pode ser garantida em todos os indivíduos vacinados. Não existem dados sobre a aplicabilidade da vacina para proteção pós-exposição.

Em indivíduos imunocomprometidos, a vacina pode não produzir uma resposta adequada de anticorpos protetores. **Menveo®** não foi especificamente estudada em indivíduos imunocomprometidos, incluindo indivíduos infectados com HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), deficiência de complemento e indivíduos com asplenia funcional ou anatômica. Estes indivíduos podem não apresentar uma resposta imune às vacinas meningocócicas conjugadas contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y.

Os indivíduos que recebem tratamento que inibe a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) continuam a ter um risco aumentado de doença invasiva causada pelos grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, mesmo após a vacinação com **Menveo®**.

Devido ao risco de hematoma, a vacina **Menveo®** não foi avaliada em indivíduos com trombocitopenia, distúrbios que levam a sangramentos ou em uso de anticoagulantes. A relação risco-benefício para indivíduos com risco de hematoma após injeção intramuscular deve ser avaliada por profissionais de saúde.

Os estudos realizados com a vacina **Menveo®** demonstraram um declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos contra o sorogrupo A, quando usado complemento humano na avaliação (hSBA). A relevância clínica do declínio dos títulos de anticorpos bactericidas séricos (hSBA) contra o sorogrupo A não é conhecida. Atualmente, há informações limitadas disponíveis sobre a segurança de uma dose de reforço. No entanto, se um indivíduo estiver sob risco particular de exposição ao meningococo do sorogrupo A e recebeu uma dose da vacina **Menveo®** a cerca de 01 ano antes, a administração de uma dose de reforço deve ser considerada.

Em crianças de 12 meses de idade, a não-inferioridade da resposta imune contra o meningococo C após dose única de **Menveo®** em comparação com a resposta à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi alcançada em uma análise primária; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta após uma dose de **Menveo®** (83% dos vacinados obtiveram títulos de hSBA \geq 1:8). Além disso, uma análise *post-hoc*, levando também em consideração títulos pré-vacinação, mostrou que as respostas imunes para o meningococo C de ambas as vacinas foram comparáveis.

Gravidez e Amamentação

Gravidez: Categoria B

Estão disponíveis dados clínicos insuficientes sobre a exposição em gestantes.

Um estudo toxicológico de reprodução e desenvolvimento foi realizado em coelhas com uma dose aproximadamente 10 vezes maior que a dose humana (baseado no peso corpóreo). Não houve evidências de efeitos no desenvolvimento materno, fetal ou neonatal relacionado à vacina **Menveo®**.

Considerando a gravidade da doença meningocócica invasiva causada pelos sorogrupos A, C W e Y da *Neisseria meningitidis*, a gravidez não deve impedir a vacinação quando o risco de exposição estiver claramente definido.

Embora dados clínicos insuficientes sobre o uso de **Menveo®** durante a amamentação estejam disponíveis, é pouco provável que os anticorpos secretados no leite sejam nocivos quando ingeridos pela criança amamentada.

Portanto, a vacina **Menveo®** pode ser usada durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

População Geriátrica

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56-65 anos.

Impacto sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Tontura foi muito raramente relatada após a vacinação. Isso pode afetar temporariamente a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Administração Concomitante com Outras Vacinas

Em crianças com idades entre 2-23 meses vacinadas em ensaios clínicos, **Menveo®** foi administrada concomitantemente com vacinas contendo os seguintes antígenos: toxoide diftérico, pertussis (acelular), toxoide tetânico, *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), pólio (inativada), hepatite B (HBV), hepatite A (inativada), antígenos capsulares das vacinas pneumocócicas 7-valente e 13-valente conjugadas (PCV7 e PCV13), rotavírus pentavalente, e vírus do sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV). Não foi observado aumento na reatogenicidade ou mudança no perfil de segurança das vacinas de rotina.

Em dois ensaios clínicos com crianças iniciando a vacinação aos 2 meses de idade, **Menveo®** foi administrada aos 2, 4 e 6 meses concomitantemente com as vacinas de rotina: toxoide diftérico, pertussis (acelular), toxoide tetânico, pólio tipos 1, 2 e 3 (inativada), hepatite B, antígenos: *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib), rotavírus pentavalente, vacina pneumocócica 7-valente (conjugada). Na 4ª dose administrada aos 12 meses de idade, **Menveo®** foi administrada concomitantemente com as seguintes vacinas: pneumocócica 7-valente (conjugada), SCRV, ou SCR+V, e hepatite A (inativada). Não foi observada interferência imunológica na administração concomitante com exceção da vacina pneumocócica (sorotipo 6B), após a 3ª dose, onde as taxas de soroconversão, quando a vacina pneumocócica foi administrada concomitantemente com **Menveo®** ou isoladamente, foram respectivamente de 88% versus 96% (diferença entre os grupos, -8 [-14, -1]). Não foi observada nenhuma interferência imunológica com qualquer sorotipo da vacina pneumocócica após a 4ª dose.

Em um ensaio clínico em crianças (\geq 7 meses de idade), **Menveo®** foi administrada concomitantemente com as vacinas SCRV ou SCR+V aos 12 meses de idade. Não foi observada interferência imunológica na administração concomitante das vacinas.

Para crianças de 2 a 10 anos de idade não há dados disponíveis para avaliação da segurança e imunogenicidade de outras vacinas infantis quando administradas concomitantemente com **Menveo®**.

Em adolescentes (11 a 18 anos de idade), **Menveo®** pode ser administrada concomitantemente com a vacina adsorvida tétano, difteria reduzida e pertussis (acelular) (dTpa), e com a vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Neste grupo etário, **Menveo®** foi avaliada em dois estudos de coadministração tanto com dTpa sozinha como dTpa e HPV. Não há evidências de aumento da taxa de reatogenicidade ou mudança no perfil de segurança das vacinas em cada estudo. As respostas de anticorpos para a vacina **Menveo®** e os componentes da vacina difteria, tétano e pertussis ou HPV não foram afetadas negativamente pela coadministração.

A administração sequencial de **Menveo®** um mês após dTpa resultou em resposta imune menor para o sorogrupo W-135 como mensurado pela porcentagem de indivíduos com sororesposta. Como pelo menos 95% dos indivíduos atingiram hSBA \geq 1:8 para o sorogrupo W-135 pós-vacinação, a relevância clínica desta observação é desconhecida.

Houve evidência de alguma supressão de resposta imunológica para dois dos três antígenos pertussis. A relevância clínica desta observação é desconhecida. Após a vacinação, mais de 97% dos indivíduos apresentaram títulos de pertussis detectáveis para todos os três antígenos de pertussis.

Em adultos, **Menveo**® pode ser administrada concomitantemente com outras vacinas: hepatite A e B monovalente e combinada, febre amarela, febre tifoide (polissacarídeo Vi), encefalite japonesa e raiva.

A administração concomitante de **Menveo**® com a vacina hepatite A e B, ou vacinas febre tifoide e febre amarela, ou com vacinas virais encefalite japonesa e raiva foram avaliadas em estudo clínico com adultos. Não foram demonstradas interferências clínicas relevantes na resposta de anticorpos para os antígenos de hepatite A e B, febre tifoide polissacarídeo Vi, febre amarela, antígenos do vírus da encefalite japonesa e raiva, após a complementação da série de vacinação. As respostas de anticorpos para **Menveo**® não foram afetadas negativamente pela coadministração. Nenhuma mudança no perfil de segurança foi observada. A administração concomitante de **Menveo**® e outras vacinas que não as listadas acima não foi até então estudada.

Vacinas concomitantes devem sempre ser administradas em locais anatômicos diferentes e preferentemente contralaterais. Deve ser confirmado se reações adversas podem ser intensificadas por qualquer coadministração.

Se um receptor da vacina está sob tratamento com imunossuppressores, a resposta imunológica pode ser diminuída.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C), distante do compartimento de congelamento. NÃO CONGELAR. Manter os frascos-ampola na caixa de modo a proteger da luz. Não utilizar após a data de vencimento constante na embalagem externa.

Menveo® antes da reconstituição, tem validade de 3 anos a partir da data de fabricação, desde que mantida sob refrigeração nas temperaturas recomendadas (sob refrigeração, entre 2°C e 8°C).

Após reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente. Entretanto, a estabilidade físico-química após a reconstituição foi demonstrada durante 8 horas em temperatura inferior a 25°C.

Os dois componentes do produto podem ter prazos de validade diferentes. O cartucho (embalagem externa) exibe o prazo de validade mais próximo dentre estas duas datas, devendo o produto ser utilizado antes desta data. O cartucho e todo o seu conteúdo devem ser desprezados quando esta data for atingida.

Características físicas e organolépticas

Menveo® é apresentada sob a forma de um pó liofilizado branco a esbranquiçado contendo oligossacarídeos conjugados do meningococo do sorogrupo A, e uma solução incolor clara contendo oligossacarídeos conjugados dos meningococos dos sorogrupos C, W-135 e Y que, quando reconstituídas, formam um líquido claro, incolor a amarelo claro, livre de partículas visíveis.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto da vacina.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

População-alvo geral:

Crianças a partir de 2 meses de idade, adolescentes e adultos.

Dosagem em populações diferentes:

- Esquema vacinal para crianças com idade entre 2 e 23 meses:

Em crianças iniciando a vacinação entre 2 e 6 meses de idade, três doses de **Menveo**® cada uma de 0,5mL, devem ser administradas com um intervalo de pelo menos 2 meses; a 4ª dose deve ser administrada no segundo ano de vida (aos 12-16 meses).

Em crianças não vacinadas entre 7 a 23 meses de idade, a **Menveo**® deve ser administrada em 2 doses, cada uma como dose única (0,5mL), com a segunda dose administrada no 2º ano de vida e pelo menos 2 meses após a 1ª dose.

- Esquema vacinal para crianças com idade entre 2 e 10 anos:

Menveo® deve ser administrada como dose única de 0,5 mL.

- Esquema vacinal para adolescentes e adultos (a partir de 11 anos de idade):

Menveo® deve ser administrada como dose única de 0,5 mL.

Reforço

A necessidade e o período de uma dose de reforço de **Menveo**® ainda não foram estabelecidos (vide itens 2. Resultados de Eficácia e 9. Reações Adversas).

População geriátrica:

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56 e 65 anos.

Cuidados de administração

Menveo® deve ser administrada somente por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo anterolateral da coxa de lactentes e no músculo deltoide (parte superior do braço) em crianças, adolescentes e adultos.

Não administrar a vacina por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica.

Locais anatômicos distintos devem ser utilizados caso mais de uma vacina esteja sendo administrada simultaneamente.

Não misturar **Menveo**® ou qualquer um dos seus componentes com outras vacinas ou diluentes na mesma seringa ou frasco-ampola.

Instruções para Reconstituição da Vacina

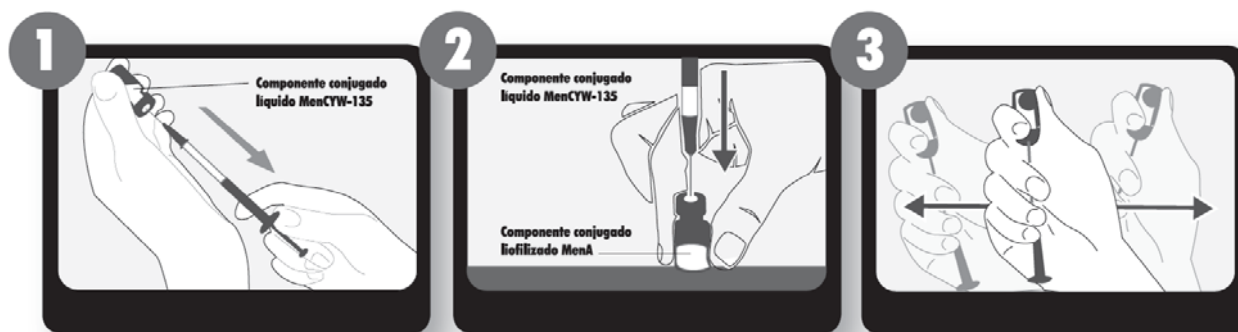
Os conteúdos dos dois componentes nos dois recipientes diferentes (pó MenA e solução MenCWY) devem ser misturados antes da vacinação resultando em 1 dose de 0,5 mL.

Menveo® deve ser preparada para administração por reconstituição do pó (em frasco-ampola) com a solução (em frasco-ampola).

Os componentes da vacina devem ser visualmente inspecionados antes e após a reconstituição.

Usando uma seringa e uma agulha apropriadas (21G, 1 ½ polegada de comprimento ou 21G, 40 mm de comprimento), retirar todo o conteúdo da solução do frasco-ampola (vide Figura 1) e injetá-la no frasco-ampola que contém o pó para reconstituir o componente conjugado Men A (vide Figura 2).

Inverta e agite o frasco-ampola vigorosamente (vide Figura 3) e, então, retire 0,5 mL do produto reconstituído. Favor notar que é normal permanecer uma pequena quantidade de líquido no interior do frasco-ampola após a retirada da dose.



Após a reconstituição, a vacina é uma solução clara, incolor a amarelo claro, livre de partículas visíveis. Caso sejam observadas partículas visíveis e/ou mudança do aspecto físico, descarte a vacina.

Antes da administração da vacina, troque a agulha por uma apropriada para a aplicação. Certifique-se de que não existam bolhas de ar na seringa antes de aplicar a vacina.

Todos os produtos não utilizados ou material residual devem ser descartados de acordo com a legislação local.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

As frequências são definidas como:

Muito comum: (> 1/10)

Comum: (> 1/100 a < 1/10)

Incomuns: (> 1/1.000 a < 1/100)

Raro: (> 1/10.000 a < 1/1.000)

Muito raro: (< 1/10.000)

Desconhecido (não pode ser estimada através dos dados disponíveis)

Crianças de 2 a 23 meses de idade:

A segurança de **Menveo**® com esquema vacinal de 4 doses foi avaliada em três estudos clínicos randomizados, controlados, multicêntricos, em que 8735 crianças no momento da inclusão receberam **Menveo**® concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina (ver item 6. **Interações Medicamentosas**). Um total de 2864 crianças receberam vacinas pediátricas sozinhas. Não houve aumento significativo na taxa de reações sistêmicas ou locais em quem recebeu as vacinas pediátricas de rotina quando administradas concomitantemente com **Menveo**®. A reação local mais comum foi sensibilidade no local da injeção, enquanto para as reações sistêmicas, irritabilidade e cansaço foram as reações mais comuns. A taxa mais alta de reações esperadas ocorreu após a primeira dose nos dois grupos de tratamento.

A segurança de **Menveo**® com esquema de duas doses foi observada em 2180 crianças imunizadas entre 6 e 23 meses de idade em quatro estudos randomizados que avaliaram a segurança de **Menveo**® administrada concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina.

A segurança de 1 dose de **Menveo**® quando administrada concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina no segundo ano de vida foi avaliada em três estudos com 537 indivíduos. As taxas de eventos adversos solicitados relatados foram comparáveis entre **Menveo**® e vacina MenC conjugada.

As reações adversas mais comuns ocorreram nos primeiros dias após a vacinação e algumas poucas reações foram graves.

As reações adversas observadas foram:

Desordens do metabolismo e nutricional:

Muito comum: desordem alimentar

Desordens do sistema nervoso:

Muito comum: choro persistente e sonolência

Desordens gastrointestinais:

Muito comum: diarreia, vômito

Desordens da pele e tecidos subcutâneos:

Comum: rash

Desordens gerais e condições do local de administração:

Muito comum: irritabilidade, sensibilidade no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm)

Comum: sensibilidade severa no local da injeção, febre

Incomum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm)

Crianças de 2 a 10 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança de **Menveo**® em crianças de 2 a 10 anos de idade foi avaliada em 4 estudos clínicos, na qual 3181 indivíduos receberam **Menveo**®. As taxas de reatogenicidade local e sistêmica, assim como as taxas de outras reações adversas foram, em geral, semelhantes entre a

vacina **Menveo**® e as vacinas comparadoras [vacina meningocócica quadrivalente conjugada com toxoide diftérico (MenACWY-D) ou a vacina meningocócica quadrivalente polissacarídica (MenACWY-PS)].

A maioria das reações adversas comuns durante os estudos clínicos persistiram geralmente por um ou dois dias e não foram graves. Estas reações adversas foram:

Metabolismo e distúrbios nutricionais:

Comum: alteração dos hábitos alimentares.

Distúrbios do Sistema Nervoso:

Muito Comum: sonolência, dor de cabeça.

Distúrbios gastrointestinais:

Comum: náusea, vômito, diarreia.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Comum: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo:

Comum: mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração:

Muito comum: irritabilidade, mal-estar, dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm).

Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm), calafrios, febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Incomum: prurido no local de injeção.

Indivíduos com 11 a 65 anos de idade

A caracterização do perfil de segurança de **Menveo**® em adolescentes e adultos, é baseada em dados de cinco estudos clínicos randomizados, controlados com 6401 indivíduos (com idades de 11 anos a 65 anos). Entre os indivíduos que receberam a vacina **Menveo**®, 58,9%, 16,4%, 21,3% e 3,4% pertenciam aos grupos etários 11-18 anos, 19-34 anos, 35-55 anos e 56-65 anos, respectivamente. Os dois estudos primários de segurança foram estudos randomizados, ativo-controlados que incluíram indivíduos com idade de 11 a 55 anos (N=2663) e idade de 19 a 55 anos (N=1606), respectivamente.

A incidência e gravidade de quaisquer reações locais, sistêmicas ou outras reações foram geralmente semelhantes nos grupos de **Menveo**® em todos os estudos e nos grupos etários de adolescentes e adultos. O perfil de reatogenicidade e as taxas de eventos adversos entre os indivíduos com idade entre 56-65 anos que receberam a vacina **Menveo**® (N=216) foram semelhantes àquelas observadas nos indivíduos receptores de **Menveo**® com idades entre 11-55.

As reações adversas sistêmicas e locais mais comuns observadas nos estudos clínicos foram dor no local da injeção e dor de cabeça.

As reações adversas relatadas em três estudos pivotais e em dois estudos de suporte estão listadas a seguir por classe de sistema orgânico. As reações adversas mais comuns relatadas durante os estudos clínicos duraram apenas um ou dois dias e geralmente não foram graves.

Distúrbios do Sistema Nervoso:

Muito Comum: dor de cabeça.

Incomum: tontura.

Distúrbios gastrointestinais:

Muito comum: náusea.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

Comum: erupção cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo:

Muito comum: mialgia

Comum: artralgia.

Distúrbios gerais e no local de administração:

Muito comum: dor no local da injeção, eritema no local da injeção (≤ 50 mm), enduração no local da injeção (≤ 50 mm), mal-estar.

Comum: eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm), febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, calafrios.

Incomum: prurido no local da injeção.

No grupo etário de adolescentes, a segurança e tolerabilidade da vacina foram favoráveis em relação à vacina dTpa e não alterou substancialmente com a administração concomitante ou sequencial de outras vacinas.

Reações adversas relatadas espontaneamente após a comercialização (todos os grupos etários):

Devido ao fato desses eventos serem relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível fazer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer, para todos os eventos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Acometimento do ouvido e do labirinto: alteração na audição, dor de ouvido, vertigem, distúrbio vestibular.

Acometimento ocular: ptose palpebral.

Alterações gerais e no local de aplicação: prurido no local da aplicação, dor, eritema, inflamação e inchaço, incluindo inchaço extensivo no membro aplicado, fadiga, mal-estar, febre.

Alterações do sistema imunológico: hipersensibilidade, incluindo anafilaxia.

Lesão, intoxicação e complicações de procedimento: queda, ferimento na cabeça.

Investigação: aumento da alanina aminotransferase, aumento da temperatura corporal.

Acometimento do tecido músculo-esquelético e do tecido conectivo: artralgia, dor óssea.

Acometimento do sistema nervoso: tonturas, síncope, convulsão tônica, convulsão febril, cefaleia, paresia facial, alterações do equilíbrio.

Acometimento respiratório, torácico e do mediastino: dor orofaríngea.

Acometimento da pele e do tecido subcutâneo: condições bolhosas.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em portal.anvisa.gov.br/notivisa, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Nenhum caso de superdosagem foi relatado.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0107.0322

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18.875

Fabricado por:

GSK Vaccines S.r.L, Bellaria-Rosia, 53018, Sovicille, Itália

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L1186_Menveo_inj_GDS007

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/09/2018.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Menveo®

vacina meningocócica ACWY (conjugada)

APRESENTAÇÃO

Menveo® é apresentada sob a forma de um pó liofilizado e um diluente para solução injetável e está disponível em embalagens com:

- 01 frasco-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados do meningococo do sorogrupo A, sob a forma de pó liofilizado, com tampa de borracha halobutil.
- 01 frasco-ampola (vidro tipo I): oligossacarídeos conjugados dos meningococos dos sorogrupos C, W-135 e Y, na forma líquida, com tampa de borracha de butil.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 MESES DE IDADE, USO ADOLESCENTE E ADULTO

COMPOSIÇÃO

Uma dose de 0,5 mL da vacina reconstituída contém:

Oligossacarídeo meningocócico A.....	10 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	16,7 a 33,3 mcg
Oligossacarídeo meningocócico C.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	7,1 a 12,5 mcg
Oligossacarídeo meningocócico W-135.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3,3 a 8,3mcg
Oligossacarídeo meningocócico Y.....	5 mcg
Conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5,6 a 10 mcg

Excipientes: fosfato de potássio di-hidrogenado; sacarose; cloreto de sódio; fosfato de sódio di-hidrogenado mono-hidratado, fosfato dissódico hidrogenado di-hidratado e água para injetáveis.

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Menveo® é indicada para imunização ativa de crianças (a partir de 2 meses de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição à *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W-135 e Y, para prevenir doença meningocócica invasiva. A utilização dessa vacina deve estar em conformidade com as recomendações oficiais.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Menveo® atua estimulando o organismo para criar uma proteção (anticorpos) contra a bactéria meningococo dos sorogrupos A, C, W-135 e Y, prevenindo a ocorrência da doença invasiva causada pelas *Neisseria meningitidis* pertencentes a estes sorogrupos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A vacina Menveo® não deve ser administrada a pessoas que:

- Já apresentaram reação alérgica ao componente ativo ou a qualquer um dos demais componentes desta vacina. (Verificar os itens composição e excipientes).
- Já apresentaram reação alérgica ao toxoide diftérico (uma substância utilizada em outras vacinas).
- Já apresentaram algum indício de alergia após o uso da Menveo®.

A exemplo do que ocorre com outras vacinas, a administração de Menveo® deve ser adiada em indivíduos que estejam com doença febril aguda, sobretudo para que seus sinais e sintomas não sejam atribuídos ou confundidos com possíveis eventos adversos da vacina. A necessidade ou não do adiamento deve ser discutida com o médico. A presença de uma infecção menor não é uma contraindicação.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes da injeção de qualquer vacina, o profissional responsável pela vacinação deve tomar todas as precauções para a prevenção de reações alérgicas ou de qualquer outra natureza, incluindo história médica detalhada e estado de saúde atual. Assim como com qualquer vacina injetável, supervisão e tratamento médico adequado devem estar sempre prontamente disponíveis no caso de uma rara reação anafilática após a administração da vacina.

Desmaio, sensação de desmaio ou outras reações relacionadas ao estresse podem ocorrer como resposta a qualquer injeção com agulha.

Informe o seu médico ou enfermeiro caso tenha apresentado este tipo de reação anteriormente.

A vacina **Menveo®** não deve nunca ser administrada por via intravascular.

Esta vacina protege apenas contra a bactéria meningocócica dos sorogrupos A, C, W-135 e Y. Não protege contra doenças causadas pelas *Neisseria meningitidis* pertencentes a outros sorogrupos ou outras causas de meningite ou sepse (infecção generalizada).

Assim como com qualquer vacina, uma resposta imunológica protetora não pode ser garantida em todos os indivíduos vacinados.

Esta vacina contém uma proteína (denominada CRM₁₉₇) obtida da bactéria que causa difteria. Esta vacina não foi desenvolvida para proteger contra difteria. Isso significa que o paciente deve receber outras vacinas para proteger contra difteria quando indicadas ou recomendadas pelo médico.

Menveo® não causa meningite bacteriana ou difteria.

Não existem dados sobre a aplicabilidade da vacina para proteção pós-exposição.

Em indivíduos imunocomprometidos, a vacina pode não produzir uma resposta adequada de anticorpos protetores. Embora a infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não seja uma contra-indicação, **Menveo®** não foi especificamente estudada em indivíduos imunocomprometidos. Indivíduos com deficiência de complemento, ou de quem o baço foi retirado ou não é funcionante, podem não apresentar uma resposta imune às vacinas meningocócicas conjugadas contra os sorogrupos A,C,W-135 e Y.

Os indivíduos que recebem tratamento que inibe a ativação do complemento terminal (por exemplo, eculizumabe) continuam a ter um risco aumentado de doença invasiva causada pelos grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, mesmo após a vacinação com **Menveo®**.

Devido ao risco de hematoma, a vacina **Menveo®** não foi avaliada em indivíduos com trombocitopenia (diminuição das plaquetas no sangue), distúrbios que levam a sangramentos ou em uso de anticoagulantes. A relação risco-benefício para indivíduos com risco de hematoma após injeção intramuscular deve ser avaliada por profissionais de saúde.

Uso durante a gravidez e amamentação:

Se você estiver grávida, com suspeita de gravidez ou amamentando, você deve informar ao seu médico antes que esta vacina seja administrada.

Seu médico poderá mesmo assim indicar a aplicação desta vacina se você estiver sob risco elevado de contrair infecção por meningococo dos sorogrupos A, C, W-135 e Y.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Tontura foi muito raramente relatada após a vacinação. Isso pode afetar temporariamente a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso de outros medicamentos e vacinas

Informe ao seu médico ou ao profissional de saúde se você estiver tomando algum medicamento, inclusive medicamentos sem necessidade de receita médica.

Em crianças de 2 a 23 meses, **Menveo®** pode ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas. Estas vacinas incluem: vacina difteria, tétano e pertussis (acelular) (DTPa), vacina *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina poliomielite inativada (IPV), vacina hepatite B (HBV), vacina hepatite A (HAV), vacina pneumocócica 7-valente e 13 -valente conjugada (PCV-7 e PCV-13), vacina rotavírus pentavalente; vacina sarampo, caxumba, rubéola e varicela (MMRV).

Em adolescentes (11 a 18 anos de idade), **Menveo®** pode ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas. Estas vacinas incluem: vacina contra difteria, tétano, coqueluche (acelular) do tipo adulto (dTpa); vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante).

Em adultos, **Menveo®** pode ser administrada ao mesmo tempo que outras vacinas. Estas vacinas incluem: hepatite A e B monovalente e combinada, febre amarela, febre tifoide (polissacarídeo Vi), encefalite japonesa e raiva.

Não misturar **Menveo®** com outras vacinas na mesma seringa ou frasco-ampola.

O efeito de **Menveo®** pode ser diminuído quando administrada a indivíduos que estejam tomando medicamentos que suprimem o sistema imunológico.

Informação importante sobre alguns ingredientes dessa vacina

Este produto medicinal contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isso significa que é essencialmente livre de sódio. Este produto medicinal contém menos de 1 mmol de potássio (39 mg) por dose, isso significa que é essencialmente livre de potássio.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar o produto sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C).

Não congelar. Mantenha os frascos na caixa de modo a proteger da luz.

Menveo® antes da reconstituição, tem validade de 3 anos a partir da data de fabricação, desde que mantida sob refrigeração nas temperaturas recomendadas (sob refrigeração, entre 2°C e 8°C).

Após a reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente, entretanto, a estabilidade física e química após reconstituição foi demonstrada por 8 horas à temperatura inferior a 25°C.

Não utilize esta vacina após a data de validade impressa na caixa. A data de validade refere-se ao último dia do mês. A vacina consiste de dois frascos-ampola e as respectivas datas de validade podem ser diferentes. A caixa e TODOS os seus componentes devem ser desprezados quando a data de validade impressa no exterior da caixa estiver expirada.

Menveo® é apresentada sob a forma de um pó liofilizado branco a esbranquiçado contendo oligossacarídeos conjugados do meningococo do sorogrupo A, e uma solução incolor clara contendo oligossacarídeos conjugados dos meningococos dos sorogrupos C, W-135 e Y que, quando reconstituídas, formam um líquido claro, incolor a amarelo claro, livre de partículas visíveis.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A vacina **Menveo®** deve ser administrada por um profissional de saúde habilitado.

Posologia

Dose para crianças de 2 meses até 23 meses de idade

Em lactentes com idades entre 2 e 6 meses, três doses de **Menveo®** de 0,5 mL cada, devem ser administradas com um intervalo de pelo menos 2 meses. A quarta dose deve ser administrada durante o 2º ano de vida (entre 12 e 16 meses).

Em crianças não vacinadas com idades entre 7 e 23 meses, **Menveo®** deve ser administrada em 2 doses, cada uma como uma dose única (0,5 mL), com a segunda dose administrada no 2º ano de vida e com, pelo menos, 2 meses após a primeira dose.

Dose para crianças com idade superior a 2 anos, adolescentes e adultos

Menveo® deve ser administrada como dose única de 0,5 mL.

Reforço

A necessidade e o período de uma dose de reforço da vacina **Menveo®** ainda não foram estabelecidos.

População geriátrica

Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56 e 65 anos.

Cuidados de administração

Menveo® deve ser administrada somente por injeção intramuscular, preferencialmente no músculo anterolateral da coxa em lactentes, e no músculo deltoide (parte superior do braço) em crianças, adolescentes e adultos.

Não administrar a vacina por via intravenosa, subcutânea ou intradérmica.

Locais anatômicos distintos devem ser utilizados caso mais de uma vacina esteja sendo administrada simultaneamente.

Todos os produtos não utilizados ou sobras de material devem ser descartados de acordo com a legislação local. Medicamentos não devem ser descartados pelo sistema de esgotos ou no lixo doméstico.

Menveo® não deve ser misturada na mesma seringa ou frasco-ampola com outras vacinas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Instruções para Reconstituição da Vacina

Esta orientação encontra-se na seção de informações aos Profissionais de Saúde e somente deve ser realizada por profissional de saúde habilitado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou do cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como ocorre com outros medicamentos, a vacina **Menveo®** pode provocar algumas reações indesejáveis em certas pessoas, ainda que não sejam comuns.

Reações adversas muito comuns (afetaram 1 ou mais indivíduos vacinados em 10) observadas durante os estudos clínicos:

Crianças com idades entre 2 e 23 meses:

Desordem alimentar, choro persistente, sonolência, diarreia, vômitos, irritabilidade, sensibilidade no local da injeção, eritema no local da injeção, endureção no local da injeção.

Crianças de 2 a 10 anos:

Sonolência, dor de cabeça, irritabilidade, mal-estar, dor no local da injeção, eritema (vermelhidão) no local da injeção (≤ 50 mm) e endureção no local da injeção (≤ 50 mm).

Adolescentes a partir de 11 anos e adultos:

Dor de cabeça, náusea, dor no local da injeção, eritema (vermelhidão) no local da injeção (≤ 50 mm), endureção no local da injeção (≤ 50 mm), mal-estar e mialgia (dor muscular).

Reações adversas comuns (afetaram 1 a 10 indivíduos vacinados em 100) observadas durante os estudos clínicos:

Crianças com idades entre 2 e 23 meses:

Erupção cutânea, sensibilidade severa no local da injeção, febre.

Crianças de 2 a 10 anos:

Alteração dos hábitos alimentares, náusea, vômito, diarreia, erupção cutânea, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações), febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, calafrios, eritema (vermelhidão) no local da injeção (> 50 mm) e endureção no local da injeção (> 50 mm).

Adolescentes a partir de 11 anos e adultos:

Erupção cutânea, eritema (vermelhidão) no local da injeção (> 50 mm), endureção no local da injeção (> 50 mm), artralgia (dor nas articulações), febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e calafrios.

Reações incomuns (afetaram 1 a 10 indivíduos vacinados em 1000) observadas durante os estudos clínicos:

Crianças com idades entre 2 e 23 meses:

Eritema no local da injeção (> 50 mm), enduração no local da injeção (> 50 mm).

Crianças de 2 a 10 anos:

Prurido no local da injeção (coceira no local de injeção).

Adolescentes a partir de 11 anos e adultos:

Tontura, prurido no local da injeção (coceira no local de injeção).

Reações adversas relatadas espontaneamente após a comercialização (todos os grupos etários):

Devido ao fato desses eventos serem relatados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível fazer uma estimativa confiável de sua frequência ou estabelecer, para todos os eventos, uma relação causal com a exposição à vacina.

Acometimento do ouvido e do labirinto: alteração na audição, dor de ouvido, vertigem (tontura), distúrbio vestibular (alteração do equilíbrio).

Acometimento ocular: ptose palpebral (queda da pálpebra superior).

Alterações gerais e no local de aplicação: prurido no local da aplicação (coceira no local de injeção), dor, eritema (vermelhidão), inflamação e inchaço, incluindo inchaço extensivo no membro aplicado, fadiga (cansaço), mal-estar, pirexia (febre).

Alterações do sistema imunológico: hipersensibilidade incluindo anafilaxia (reação alérgica).

Lesão, intoxicação e complicações de procedimento: queda, ferimento na cabeça.

Investigação: aumento da alanina aminotransferase (resultado aumentado do teste de função do fígado), aumento da temperatura corporal.

Acometimento do tecido músculo-esquelético e do tecido conectivo: artralgia (dor nas articulações), dor óssea.

Acometimento do sistema nervoso: tonturas, síncope (desmaio), convulsão tônica (convulsões), convulsão febril, dor de cabeça, parestesia facial, alterações do equilíbrio.

Acometimento respiratório, torácico e do mediastino: dor orofaríngea (dor de garganta).

Acometimento da pele e do tecido subcutâneo: condições bolhosas (formação de bolhas na pele).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

Nenhum caso de superdose foi relatado.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.0107.0322

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18.875

Fabricado por:

GSK Vaccines S.r.L, Bellaria- Rosia, 53018, Sovicille, Itália

Registrado e Importado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



L1186_Menveo_inj_GDS007

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/09/2018.