

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MENJUGATE Kit polvere e solvente per sospensione iniettabile. Vaccino meningococcico gruppo C, oligosaccaridico e coniugato (adsorbito).

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Oligosaccaride di <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo C (ceppo 11):	10 microgrammi
Coniugato con Proteina <i>Corynebacterium diphtheriae</i> CRM-197:	12,5 – 25,0 microgrammi
adsorbito su idrossido di alluminio	da 0,3 a 0,4 mg Al ³⁺ .

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.

Polvere (flaconcino): da bianco a biancastro

Sospensione (siringa): bianco opalescente

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva dei bambini a partire dai 2 mesi di età, adolescenti e adulti, per la prevenzione dell'infezione invasiva causata dal sierogruppo C di *Neisseria meningitidis*.

L'utilizzo di Menjugate kit deve essere determinato sulla base di raccomandazioni ufficiali.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Non ci sono dati sull'utilizzo di differenti vaccini anti meningococcici coniugati del gruppo C durante la vaccinazione primaria o per la dose di richiamo. Se possibile, deve essere utilizzato sempre lo stesso vaccino.

Immunizzazione primaria

Bambini da 2 mesi di età fino a 12 mesi: due dosi, da 0,5 ml ciascuna, che devono essere somministrate con un intervallo di almeno due mesi. (vedi § 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione)

Bambini sopra i 12 mesi, adolescenti e adulti: una dose singola da 0,5 ml.

Dose di richiamo

Si raccomanda di somministrare una dose di richiamo nei bambini dopo il completamento del programma di vaccinazione primaria. Il tempo di somministrazione di questa dose deve essere in accordo con la raccomandazione ufficiale disponibile.

Informazioni sulla risposta alla dose di richiamo e sulla contemporanea somministrazione con altri vaccini pediatrici sono fornite rispettivamente nelle sezioni 5.1 e 4.5.

La necessità di una dose di richiamo in soggetti già immunizzati con una singola dose (ovvero soggetti di età superiore ai 12 mesi immunizzati precedentemente) non è stata ancora accertata.

Modalità di somministrazione

Iniezione intramuscolare: il vaccino (0,5 ml) è stato formulato per la somministrazione intramuscolare profonda, preferibilmente nella coscia anterolaterale nei bambini sotto i 12 mesi e nella regione del deltoide nei bambini di età superiore ai 12 mesi, adolescenti e adulti.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, per via sottocutanea o per via intradermica.

Menjugate Kit non deve essere mescolato nella stessa siringa con altri vaccini. In caso di somministrazione di più vaccini, eseguire le iniezioni in punti diversi.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità ai componenti del vaccino, inclusa l'anatossina difterica.

Soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità a seguito di una precedente somministrazione di Menjugate Kit.

Come per gli altri vaccini, rimandare la somministrazione di Menjugate Kit nei soggetti con sintomi febbrili acuti.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Prima di iniettare qualsiasi vaccino, chi lo somministra deve prendere tutte le precauzioni opportune per prevenire reazioni allergiche o di altro tipo. Come per tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico devono essere sempre prontamente disponibili nel caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

Prima della somministrazione di qualsiasi dose di Menjugate Kit, si devono chiedere al genitore o a chi ne fa le veci informazioni sulla storia personale, sulla storia familiare e sulle recenti condizioni di salute del soggetto, incluse le precedenti vaccinazioni, le attuali condizioni di salute e qualsiasi reazione avversa che si sia verificata a seguito di precedenti immunizzazioni.

I vantaggi della vaccinazione con il vaccino meningococcico di gruppo C coniugato, devono essere rivisti sulla base dell'incidenza di infezioni causate da *N. meningitidis* gruppo C in una determinata popolazione prima dell'attuazione di un'estesa campagna di immunizzazione.

Menjugate Kit non protegge contro le infezioni meningococciche causate da altri batteri meningococcici diversi dal gruppo C (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y, o Z, anche non tipizzati). Non è possibile garantire la protezione completa contro le infezioni causate dal sierogruppo meningococcico C.

Non sono ancora disponibili dati sull'utilizzazione del vaccino per il controllo dell'insorgenza della malattia dopo esposizione.

Non ci sono dati per gli adulti sopra i 65 anni (vedi sezione 5.1).

Nei soggetti che presentano un'insufficiente produzione anticorpale, la vaccinazione può non dare una risposta di anticorpi protettivi adeguata. Anche se l'infezione da HIV non costituisce una controindicazione, Menjugate Kit non è stato specificamente valutato in soggetti immunocompromessi. I soggetti con deficienza del complemento o con asplenia funzionale o anatomica possono avere una risposta immunologica al vaccino meningococcico C coniugato; tuttavia il grado di protezione che potrebbe essere ottenuto non è conosciuto.

Benché siano stati riferiti sintomi di meningismo, come dolore/irrigidimento del collo o fotofobia, non c'è alcuna evidenza che il vaccino possa causare la meningite da meningococco C. La sorveglianza medica deve perciò essere mantenuta per la possibilità di meningite co-incidentale.

I vaccini coniugati contenenti la Proteina Cross Reacting Material (CRM 197) non devono essere considerati come agenti immunizzanti contro la difterite. Non si deve pertanto apportare alcuna modifica al programma di somministrazione di vaccini contenenti anatossina difterica.

In caso di infezioni acute o sintomi febbrili, posticipare la somministrazione di Menjugate, a meno che a giudizio del medico tale rinvio possa provocare rischi maggiori. Affezioni secondarie senza rialzo febbrile, come leggere infezioni dell'apparato respiratorio superiore, non sono in genere motivo sufficiente per posticipare l'immunizzazione.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, per via sottocutanea o per via intradermica.

Menjugate Kit non è stato valutato in soggetti affetti da trombocitopenia o con disturbi emorragici. Nei soggetti a rischio di emorragia a seguito di iniezioni intramuscolari, è necessario valutare il rapporto rischio-beneficio.

Informare i genitori del programma di immunizzazione per questo vaccino. Informare i genitori o chi ne fa le veci di prendere le necessarie precauzioni, come l'uso di antipiretici, e sottolineare l'importanza di riferire qualsiasi reazione avversa.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Menjugate Kit non deve essere mescolato nella stessa siringa con altri vaccini. Per somministrare più vaccini contemporaneamente si devono utilizzare siti diversi di iniezione.

La somministrazione di Menjugate Kit contemporaneamente (ma, per vaccini iniettabili, in siti diversi di iniezioni) ai seguenti vaccini, negli studi clinici non ha ridotto la risposta immunologica verso nessuno di questi antigeni:

- Polio (vaccino polio inattivato [IPV] e vaccino polio orale);
- Difterite (D) e tossoide del Tetano (T) da soli o combinati con la Pertosse cellulare o acellulare (aP);
- Vaccino coniugato dell'*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib);
- Vaccino dell'Epatite B (HBV) somministrato da solo o in combinazione con vaccini contro Difterite, Tetano, *Haemophilus influenzae* tipo b, vaccino inattivato contro la poliomielite e Pertosse acellulare;
- Vaccino combinato contro il morbillo, parotite e rosolia;
- Vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (Prevenar). Nei bambini di circa 2, 4.5 e 6.5 mesi di età media, sono stati valutati gli effetti sulla risposta immunitaria della somministrazione contemporanea di Menjugate con il vaccino pneumococcico coniugato eptavalente (Prevenar) e un vaccino esavalente (DtaP-HBV-IPV-Hib). Non è stata valutata una possibile interferenza immunitaria con altre schede di vaccinazione primaria.

Sono state osservate piccole variazioni delle medie geometriche dei titoli anticorpali (GMT) negli studi clinici effettuati; tuttavia, non è stata stabilita la rilevanza clinica di queste osservazioni.

In alcuni studi con vaccini differenti, la concomitante somministrazione di vaccini coniugati anti meningococcici del gruppo C con combinazioni contenenti componenti della pertosse acellulare (con o senza il virus inattivato della polio, dell'antigene superficiale dell'epatite B o vaccini coniugati con l'*Haemophilus influenzae*) hanno dimostrato delle variazioni della medie geometriche dei titoli battericidi inferiori rispetto alla somministrazione separata o contemporanea con il vaccino della pertosse cellulare. Le proporzioni che raggiungono titoli di battericidia di almeno 1:8 o 1:128 non sono influenzate.

Al momento non sono note le potenziali implicazioni derivanti da queste osservazioni sulla durata della protezione.

4.6. Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso del vaccino nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti nei conigli a diversi stadi di gestazione non hanno riportato rischi per il feto a seguito di somministrazione di Menjugate Kit. Tuttavia, si consiglia di valutare con cautela la somministrazione non essendo stati effettuati studi specifici sull'uomo. Non utilizzare il vaccino in gravidanza, a meno che non esista un rischio effettivo di contrarre un'infezione da meningococco C; in questo caso deve essere valutato il rapporto rischio-beneficio.

Allattamento

Non ci sono dati sulla sicurezza dell'uso del vaccino durante l'allattamento. Prima di decidere se effettuare l'immunizzazione durante l'allattamento deve essere valutato il rapporto rischio-beneficio.

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

Raramente sono state riportate vertigini dopo la vaccinazione. Questo può temporaneamente influenzare la capacità di guidare o utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Reazioni avverse rilevate durante gli studi clinici

Le reazioni avverse riportate in tutti i gruppi di età sono elencate di seguito.

Sulla base della loro frequenza, le reazioni sono state definite : molto comuni ($\geq 10\%$); comuni ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); poco comuni ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); rare ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$); molto rare ($< 0,01\%$). Le reazioni avverse sono state registrate il giorno della vaccinazione e nei giorni seguenti, per almeno 3 giorni e fino ad un massimo di 6. La maggior parte delle reazioni erano temporanee e scomparivano nei giorni successivi.

In tutti i gruppi di età le reazioni al sito di iniezione (tra cui rossore, gonfiore e tensione/dolore) erano molto comuni (variando da 1 caso su 3 nei bambini più grandi a 1 caso su 10 bambini in età prescolare). Comunque tali reazioni non avevano di solito rilevanza clinica. Il rossore o il gonfiore di almeno 3 cm e un dolore tale da compromettere il movimento per più di 48 ore, quando valutati, sono stati poco frequenti.

Una reazione che si osserva comunemente (variando da 1 caso su 20 lattanti e bambini che imparano a camminare a 1 caso su 10 bambini in età prescolare) è la febbre con temperatura di almeno 38,0 °C; tuttavia, in genere la temperatura non supera i 39,1 °C soprattutto nei soggetti di età più adulta.

Dopo la vaccinazione nei lattanti e nei bambini che imparano a camminare sono stati comunemente riportati sintomi quali pianto e vomito (nei bambini che imparano a camminare). Sintomi molto comuni nei lattanti dopo la vaccinazione sono stati: irritabilità, torpore, disturbi del sonno, inappetenza, diarrea e vomito. Non è stato dimostrato se tali sintomi siano stati causati da Menjugate Kit o da altri vaccini somministrati contemporaneamente, in particolare il DTP.

Le reazioni avverse molto comuni riportate includono la mialgia e l'artralgia negli adulti. La sonnolenza era comunemente riportata nei bambini più piccoli. La cefalea era molto comune nei bambini delle scuole medie e comune nei bambini delle scuole elementari.

Le reazioni avverse riportate in tutti i gruppi di età sono elencate di seguito.

Disturbi generali

Comuni ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Febbre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$

Reazioni al sito di iniezione

Molto comuni ($\geq 10\%$)

Rossore, gonfiore e tensione/dolore

Reazioni ulteriori riportate nei lattanti (primo anno di vita) e nei bambini che imparano a camminare (secondo anno di vita)

Disturbi generali

Molto comuni ($\geq 10\%$)

Irritabilità, torpore, disturbi del sonno

Comuni ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Pianto

Disturbi gastrointestinali

Molto comuni ($\geq 10\%$)

Diarrea, anoressia, vomito (nei lattanti)

Comuni ($\geq 1\%$ and $< 10\%$)

Vomito (nei bambini che imparano a camminare)

Reazioni ulteriori riportate nei bambini più grandi e negli adulti

Disturbi generali

Molto comuni ($\geq 10\%$)

Malessere

Cefalea (nei bambini delle scuole medie)

Comuni ($\geq 1\%$ e $< 10\%$)

Cefalea (nei bambini della scuola elementare)

Disturbi dei muscoli scheletrici, del tessuto connettivo e osseo

Molto comuni ($\geq 10\%$)

Mialgia e artralgia

Disturbi gastrointestinali

Molto comuni ($\geq 10\%$)

Nausea (adulti)

Reazioni avverse rilevate dalla farmacovigilanza durante la commercializzazione del vaccino (per tutti i gruppi di età)

Le reazioni più comunemente riportate durante la vigilanza post-marketing includono vertigini, febbre, cefalea, nausea, vomito e lipotimia.

La frequenza delle reazioni elencate di seguito è relativa ai casi riportati spontaneamente per il vaccino in esame e per altri vaccini meningococcici gruppo C coniugati, ed è stata calcolata dividendo il numero dei casi segnalati per il numero totale delle dosi distribuite.

Disturbi del sistema immunitario:

Molto rari (<0,01%): linfadenopatia, anafilassi, reazioni di ipersensibilità, tra cui broncospasmo, edema facciale e angioedema.

Disturbi del sistema nervoso:

Molto rari (<0,01%): vertigini, convulsioni, tra cui convulsioni di tipo febbrile, svenimenti, ipoestesia, parestesia e ipotonia.

Sono stati riferiti rarissimi casi di attacchi convulsivi a seguito di vaccinazione con Menjugate Kit; in genere i soggetti sono guariti rapidamente. E' possibile che alcuni degli attacchi convulsivi riferiti siano stati in realtà delle sincopi. Il tasso di attacchi convulsivi riferiti era inferiore al tasso di epilessia osservato nella popolazione infantile. Nei lattanti gli attacchi convulsivi erano generalmente associati a febbre ed erano probabilmente convulsioni febbrili.

Sono stati riferiti rari casi di disturbi della vista e fenomeni di fotofobia solitamente associati ad altri sintomi neurologici come mal di testa e vertigini, a seguito di somministrazione di vaccini coniugati anti meningococcici del gruppo C.

Disturbi gastrointestinali:

Molto rari (<0,01%): nausea, vomito e diarrea.

Alterazioni della cute e del tessuto subcutaneo:

Molto rari (0,01%): eruzioni cutanee, orticaria e prurito, porpora, eritema multiforme e la sindrome di Stevens-Johnson.

Disturbi dei muscoli scheletrici, del tessuto connettivo e osseo:

Molto rari (<0,01%): mialgia e artralgia.

E' stata riportata la riattivazione della sindrome nefrotica in associazione a vaccini coniugati anti-meningococcici del gruppo C.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con Menjugate Kit.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini Meningococcici, codice ATC: J07A H.

Immunogenicità

Non sono stati eseguiti studi clinici prospettici di efficacia.

Correlazioni sierologiche standardizzate circa la protezione per i vaccini meningococcici C coniugati non sono state ancora stabilite; ma sono sotto valutazione. Il test siero battericida (BCA) riportato di seguito usa siero umano come fonte per il complemento. I risultati del test siero battericida (BCA) ottenuti con il siero umano come fonte di complemento non sono direttamente confrontabili con quelli raggiunti con i sieri di coniglio come fonte di complemento.

I dati derivanti dalla somministrazione di una scheda di vaccinazione primaria basata su due dosi sono disponibili in uno studio clinico che confronta una scheda di vaccinazione a 2, 3, 4 mesi con una scheda di vaccinazione a 2,4 mesi in 241 bambini. Un mese dopo il completamento delle vaccinazioni primarie quasi tutti i soggetti hanno ottenuto titoli battericidi (hBCA) $\geq 1:8$ (98% e 100% nei rispettivi gruppi). Inoltre, 83% e 92% dei soggetti nei rispettivi gruppi hanno raggiunto un titolo di almeno 1:128.

28 giorni dopo la somministrazione a 12 mesi di età, di una dose di richiamo di vaccino MenC non coniugato, tutti i 50 soggetti immunizzati con tre dosi e 54/56 (96%) immunizzati con due dosi hanno raggiunto titoli (hBCA) $\geq 1:8$.

Negli studi clinici, rispetto ai vaccini meningococcici non coniugati di tipo polisaccaridico attualmente in commercio, la risposta immunitaria indotta da Menjugate Kit è risultata superiore nei bambini che imparano a camminare e negli adolescenti, mentre è comparabile negli adulti (vedi tabella). Inoltre, a differenza dei vaccini polisaccaridici non coniugati, Menjugate Kit induce memoria immunologica dopo la vaccinazione, sebbene la durata della protezione non sia stata ancora stabilita.

Non ci sono dati per gli adulti sopra i 65 anni.

Confronto delle percentuali dei soggetti con un titolo serico di anticorpi battericidi antimeningococco C $\geq 1:8$ (complemento umano) il mese successivo alla prima immunizzazione con Menjugate Kit o con un vaccino polisaccaridico non coniugato divise per gruppi di età al momento della vaccinazione								
	Età 1-2 anni		Età 3-5 anni		Età 11-17 anni		Età 18-64 anni	
	Menjugate n=237	MenPS (1) n=153	Menjugate n=80	MenPS (1) n=80	Menjugate n=90	MenPS (2) n=90	Menjugate n=136	MenPS (2) n=130
BCA % $\geq 1:8$ (95% CI) Human Complement	78% (72-83)	19% (13-26)	79% (68-87)	28% (18-39)	84% (75-91)	68% (57-77)	90% (84-95)	88% (82-93)

MenPS = vaccini polisaccaridici non coniugati attualmente in commercio

(1) sierogruppo A, C W-135 e Y, contenente 50 μ g di sierogruppo C per dose.

(2) = sierogruppo A e C, contenente 50 μ g of sierogruppo C per dose.

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

Controllo post-marketing successivo alla campagna di vaccinazione nel Regno Unito.

Le valutazioni di efficacia successive al programma di vaccinazione routinaria nel Regno Unito (prevedeva l'uso di diverse quantità dei tre vaccini anti-meningococcici coniugati del gruppo C) nel periodo dalla introduzione dei vaccini a fine 1999 fino al Marzo 2004, hanno dimostrato la necessità di una dose di richiamo dopo il completamento del programma di vaccinazione primaria (tre dosi somministrate a 2,3 e 4 mesi di età). Entro un anno dalla fine della vaccinazione primaria, l'efficacia del vaccino in una coorte di bambini sotto l'anno di età è stata stimata del 93% (95% con intervallo di confidenza 67, 99). Comunque, dopo più di un anno dalla fine della vaccinazione primaria, si evidenziava chiaramente un calo della protezione. Stime della efficacia vaccinale basate su un numero ridotto di casi indicano che si può anche verificare un calo della protezione in bambini che hanno ricevuto una sola dose quando imparavano a camminare. In tutti gli altri gruppi

(fino a 18 anni di età) vaccinati con una sola dose, l'efficacia è valutata attorno al 90% o più entro e oltre un anno dalla vaccinazione.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi sulla tossicità acuta e subacuta condotti nei topi, nelle cavie e nei conigli hanno mostrato soltanto alterazioni istologiche locali secondarie in seguito all'iniezione del vaccino. Gli studi embriofetali non hanno rilevato evidenza di tossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Flaconcino contenente MenC coniugato con CRM197

Mannitolo, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio fosfato-eptaidrato.

Siringa contenente idrossido di alluminio

Cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili

6.2. Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere mescolato nella stessa siringa con altri prodotti medicinali.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Dopo la ricostituzione, è raccomandato l'uso immediato.

I due componenti del prodotto possono avere date di scadenza diverse. La confezione esterna indica la data di scadenza più breve tra le due e quest'ultima è la data di scadenza da rispettare. La confezione esterna e TUTTO il relativo contenuto devono essere eliminati alla data di scadenza riportata sulla confezione esterna.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Non congelare. Conservare il flaconcino e la siringa nella scatola esterna per proteggerle dalla luce.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Menjugate kit è composto da un flaconcino di polvere (vetro di tipo I) con un tappo (gomma bromobutilica) e 0,6 ml di solvente in una siringa (vetro di tipo I) con un tappo (gomma bromobutilica) ed un cappuccio (gomma clorobutilica) – confezioni da 1, 5 e 10 dosi singole.

6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Il vaccino liofilizzato deve essere ricostituito con il solvente liquido a base di idrossido di alluminio. Agitare delicatamente la siringa contenente il solvente a base di idrossido di alluminio. Togliere il cappuccio dalla siringa ed inserire l'ago. Usare tutto il contenuto della siringa (0.6 ml) per ricostituire il vaccino meningococcico C coniugato con CRM197 contenuto nel flaconcino. Agitare delicatamente il flaconcino di liquido ricostituito finché il vaccino non sia stato completamente dissolto (ciò assicurerà il legame dell'antigene all'adiuvante).

Facendo attenzione a non estrarre completamente il pistone dalla siringa, prelevare con la siringa tutto il contenuto del flaconcino contenente il vaccino ricostituito.

Nota bene: è normale che una piccola quantità di prodotto ricostituito rimanga nel flaconcino dopo il prelievo. Prima di iniettare il vaccino fare attenzione che non siano presenti bolle d'aria nella siringa.

Dopo la ricostituzione, il vaccino si presenta come una sospensione leggermente opalescente incolore o leggermente giallastra, priva di particelle estranee visibili. Nel caso che vengano osservate delle particelle estranee o che l'aspetto del vaccino ricostituito sia diverso da quello descritto, eliminare il vaccino.

Il prodotto inutilizzato o il materiale da eliminare devono essere smaltiti in accordo alle normative nazionali

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Siena, Italia.

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

20/12/2006