

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Demandeur	Nom de fantaisie (Nom)	Dosage*	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Contenu (Concentration)
Royaume-Uni	SmithKline Beecham PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Royaume-Uni		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie intramusculaire	0,5ml
Belgique	GlaxoSmithkline Biologicals S.A., 89 rue de l'Institut, B-1330 Rixensart, Belgique		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie intramusculaire	0,5ml
Grèce		GlaxoSmithkline A.E.B.E. 266 Leof. Kifisias, 152 32 Halandri Grèce	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie intramusculaire	0,5ml
Irlande		GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd. Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 Irlande	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie intramusculaire	0,5ml
Pologne		SmithKline Beecham plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Royaume-Uni	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie intramusculaire	0,5ml
Espagne		GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 Tres Cantos, Madrid Espagne	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie intramusculaire	0,5ml

* Hib PRP - Polysaccharide d'*Haemophilus* type b polyribosylribitol phosphate
TT - anatoxine tétanique
MenC PSC - Polysaccharide de *Neisseria meningitidis* du sérotype C

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE AINSI QUE DE LA NOTICE
PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE MENITORIX

Menitorix est une préparation vaccinale lyophilisée constituée de 5µg du polysaccharide capsulaire d'*H. influenzae* type b purifié, de polyribosylribitol phosphate (PRP) et de 5µg du polysaccharide capsulaire du méningocoque du groupe C (PSC), tous deux directement conjugués à la protéine porteuse de la toxine tétanique (TT). Ce produit est utilisé pour procéder à l'immunisation active des enfants de plus de deux ans et des nourrissons de moins de deux ans à des fins de prévention contre les infections invasives causées par *Haemophilus influenzae* type b (Hib) et par *Neisseria meningitidis* du groupe C (MenC). Le vaccin est administré par injection intramusculaire.

Le demandeur/TAM a introduit une demande d'autorisation de mise sur le marché pour Menitorix par le biais de la procédure de reconnaissance mutuelle sur la base de l'autorisation de mise sur le marché octroyée par le Royaume-Uni. La procédure de saisine a été lancée, avec le Royaume-Uni en tant qu'État membre de référence (RMS), en raison des inquiétudes formulées par les États membres concernés, la Grèce, la Pologne et l'Espagne, à propos de problèmes majeurs en termes d'efficacité et de sécurité et des incertitudes associées pour ce qui est de la protection immunitaire. Ces États considéraient que la documentation clinique présentée était insuffisante pour établir l'efficacité et la sécurité clinique de Menitorix, attendu que ce produit est un vaccin divalent conjugué entièrement nouveau. Ces questions ont été transmises au CHMP au cours de la procédure de saisine en vertu de l'article 29 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée le 26 avril 2007.

Après l'évaluation initiale, le CHMP a considéré que, dans les conditions de l'étude, les informations fournies concernant la sécurité et l'immunogénicité étaient suffisantes pour évaluer le rapport bénéfice-risque de l'utilisation de *Menitorix* pour la primo-vaccination et/ou la vaccination de rappel et pouvaient être utilisées pour évaluer la protection probable qui sera conférée par le vaccin. La taille de la base de données sur les questions de sécurité issue des études cliniques et la similitude de ce nouveau vaccin avec d'autres produits déjà autorisés constituent deux raisons pour accepter la base de données présentée, ce qui est étayé par le fait que les données disponibles concernant la sécurité ne font apparaître aucun problème inhabituel. Toutefois, le CHMP a considéré que la persistance des anticorps à long terme, la pertinence des informations concernant la sécurité considérées à la lumière des lignes directrices du CHMP sur l'évaluation clinique des nouveaux vaccins et l'indication de *Menitorix* pour la primo-vaccination ainsi que pour la vaccination de rappel suscitaient certaines inquiétudes. Le CHMP a adopté une liste de questions en suspens qu'il a transmise au demandeur/TAM et il a demandé au Groupe de travail « vaccins » (VWP) d'examiner les mêmes questions en suspens. Après avoir examiné les nouvelles informations communiquées ainsi que les données déjà transmises, le VWP a décidé que les informations sur les questions de sécurité et d'immunogénicité sont adéquates et suffisantes pour justifier l'approbation de *Menitorix*. Les données soutiennent l'utilisation de *Menitorix* pour la primo-vaccination des nourrissons et la vaccination de rappel au cours de la seconde année de vie ainsi que pour la vaccination de rappel des enfants en bas âge après une primo-vaccination avec *Menitorix* ou avec d'autres vaccins Hib et MenC conjugués.

Pour évaluer les implications pour la protection à long terme vis-à-vis de MenC des données obtenues 18 mois après la vaccination de rappel dans l'étude 022, en particulier chez les sujets qui ont reçu une primo-vaccination avec *Menitorix*, le demandeur/TAM a examiné les informations disponibles concernant les titres d'anticorps et l'efficacité du vaccin après l'administration d'une dose unique de vaccins monovalents au cours de la seconde année de la vie. L'ensemble des informations fournies dans le RCP et dans la littérature, des données qui ont été obtenues au cours du développement clinique ainsi que des données de surveillance récentes provenant du Royaume-Uni et du Canada suggère que l'efficacité du vaccin restait élevée chez les sujets qui n'ont pas reçu de primo-vaccination et qui ont été vaccinés avec une dose de vaccin unique au cours de leur deuxième année de vie. En se basant sur les titres d'anticorps sériques bactéricides anti-MenC et sur le titre moyen géométrique d'anticorps sériques bactéricides obtenus dans les études ainsi que sur l'efficacité d'une administration unique de vaccins MenC monovalents conjugués aux jeunes enfants qui n'ont pas reçu de primo-vaccination, le demandeur/TAM est parvenu à la conclusion que l'efficacité à long terme de *Menitorix* sera au moins aussi bonne, sinon meilleure, que celle observée dans ce groupe d'âge au Royaume-Uni.

et au Canada. Une étude en cours apportera des informations sur l'activité bactéricide du sérum à long terme et de plus le demandeur/TAM s'est également engagé à contrôler la persistance des anticorps pendant 5 ans dans des études ultérieures 023, 024, 025 et 026, conformément à la "note explicative relative à l'étude clinique des produits médicaux dans la population pédiatrique" (CPMP/ICH/2711/99).

Le CHMP a considéré que les données suggèrent que la protection à long terme probable conférée par *Menitorix* ne devrait pas susciter d'inquiétude lorsque le vaccin sera utilisé pour procéder à une primo-vaccination et à une vaccination de rappel ou pour effectuer une vaccination de rappel chez des enfants vaccinés avec d'autres vaccins MenC conjugués. Le CHMP considère en outre que les données concernant la persistance de titres d'anticorps sériques bactéricides pendant 5 ans après une vaccination de rappel avec *Menitorix* ne peuvent pas à elles seules permettre de prédire l'effet protecteur à plus long terme de la vaccination, lequel ne peut être estimé que grâce à une surveillance détaillée de la maladie et il accepte par conséquent le RCP modifié proposé qui reflète de manière précise et détaillée la quantité importante de données qui a déjà été accumulée sur l'immunité conférée par ce vaccin.

Pour justifier encore la pertinence de la base de données sur les questions de sécurité chez l'enfant qui reçoit une primo-vaccination et/ou une vaccination de rappel avec *Menitorix*, le demandeur/TAM a fourni des informations supplémentaires provenant de deux études récentes, qui augmentent la base de données totale d'encre 1131 sujets qui ont reçu au total 2992 administrations de *Menitorix*. Les nouveaux totaux sont donc de 3293 enfants vaccinés avec *Menitorix*, soit dans le cadre d'une primo-vaccination, soit en tant que vaccination de rappel et de 578 enfants vaccinés avec 1713 doses de vaccins Hib-MenC de formulation étroitement apparentée. L'incidence de symptômes indésirables de grade 3 considérés comme associés à la vaccination ou à la vaccination de rappel dans les données présentées auparavant était très faible et similaire entre les groupes d'étude. Les deux nouvelles études ont apporté des résultats similaires. *Menitorix* est utilisé au Royaume-Uni depuis septembre 2006 et les trois rapports périodiques de mise à jour sur les questions de sécurité (PSUR) semestriels qui ont été publiés à ce jour mentionnent des taux faibles d'événements indésirables signalés, ce qui est rassurant, et aucun nouveau problème concernant la sécurité, ce qui permet au demandeur/TAM de conclure que le profil de sécurité se reflète de manière appropriée dans les informations générales sur les questions de sécurité. Toutefois, à la suite de plusieurs rapports d'effets indésirables (ADR) suspectés, la rubrique 4.8 du RCP de *Menitorix* a été mise à jour. Le demandeur/TAM considère que la taille globale de la base de données sur les questions de sécurité est absolument conforme aux recommandations données dans les *lignes directrices du CHMP concernant l'évaluation clinique des nouveaux vaccins* et qu'elle est suffisante pour identifier des événements rares.

Le CHMP a considéré que les informations présentées à propos de la sécurité indiquent que les événements indésirables locaux et systémiques observés au cours des études cliniques étaient prévisibles en termes de types et de fréquence pour un vaccin conjugué polysaccharide-protéine et montraient une réactogénicité similaire aux autres vaccins monovalents MenC et Hib dans plusieurs études cliniques. Les données post-mise sur le marché n'ont soulevé aucune nouvelle inquiétude et le profil de sécurité satisfaisant du vaccin était corroboré par les données de sécurité figurant dans le PSUR 3 issues de l'utilisation de *Menitorix* chez approximativement 0,6 million de jeunes enfants en tant que vaccination de rappel contre Hib et MenC au Royaume-Uni. Par conséquent, le CHMP a considéré que la base de données concernant la sécurité était déjà d'une taille suffisante avant d'ajouter les données des études cliniques supplémentaires et que les nouvelles informations présentées portent le total bien au dessus du minimum suggéré dans les lignes directrices du CHMP. Globalement, le CHMP considère que la base de données concernant la sécurité a une taille appropriée et un contenu satisfaisant, ce qui soutient l'utilisation de *Menitorix* pour la primo vaccination du nourrisson et la vaccination de rappel, au cours de leur deuxième année, des enfants qui ont reçu une primo-vaccination avec *Menitorix* ou avec d'autres vaccins Hib et MenC conjugués.

Conclusions relatives à l'efficacité et à la sécurité

Les données relatives à l'immunogénicité indiquent que *Menitorix* sera au moins aussi efficace que les vaccins PRP-T et MenC conjugués autorisés lorsqu'il sera utilisé pour la primo-vaccination et/ou la vaccination de rappel conformément au RCP. *Menitorix* peut être utilisé pour la vaccination de rappel chez des enfants vaccinés avec le même vaccin ou avec d'autres vaccins PRP-T et MenC conjugués

autorisés. Le CHMP considère que, dans les conditions de l'étude, *Menitorix* induit une réponse immunitaire suffisante vis-à-vis des deux composants conjugués pour conférer une protection qui est supposée être aussi bonne que celle des comparateurs autorisés. Le fabricant a déjà prévu d'évaluer la persistance des anticorps à long terme et, pour finaliser cette procédure, il doit s'engager formellement à fournir aux autorités nationales compétentes pertinentes les données du suivi à plus long terme des études 010/022 et 013, à des fins d'évaluation, selon un calendrier fixé.

L'ensemble de la base de données concernant la sécurité issue des études cliniques comprend maintenant 3293 enfants vaccinés avec *Menitorix*, soit dans le cadre d'une primo-vaccination soit en tant que vaccination de rappel, ainsi que 578 enfants vaccinés avec 1713 doses de vaccins Hib-MenC de formulation étroitement apparentée et dépasse par conséquent ce que suggérerait le CHMP dans ses lignes directrices pour les vaccins réellement nouveaux. La similitude de *Menitorix* avec des produits déjà autorisés et le fait que les données disponibles concernant la sécurité ne font apparaître aucun problème inhabituel constituent deux raisons pour accepter la base de données fournie. Les régimes à base de *Menitorix* n'étaient pas plus réactogènes que les régimes comparatifs dans lesquels la même plage totale d'antigènes était administrée. Enfin, les données de surveillance post-mise sur le marché du Royaume-Uni sont rassurantes. Les données de sécurité et d'immunogénicité fournies sont appropriées pour établir que le rapport bénéfice-risque de l'utilisation de *Menitorix* pour la primo-vaccination du nourrisson et/ou la vaccination de rappel au cours de la deuxième année de la vie est favorable. Les mises à jour les plus récentes du RCP sont destinées à refléter la totalité des données disponibles à ce jour.

Conformément à ces conclusions, le CHMP a considéré que l'enregistrement de *Menitorix* (GSK Bio) est acceptable.

En se fondant sur

- les rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur,
- la réponse du demandeur/TAM aux questions du CHMP,
- la discussion scientifique au sein du Comité,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour *Menitorix*, avec des modifications des rubriques pertinentes de l'Information sur le Produit et des engagements à respecter. La version révisée de l'Information sur le Produit (Résumé des Caractéristiques du Produit, Étiquetage et Notice) est jointe en Annexe II de l'Avis. Les conditions d'Autorisation de Mise sur le Marché sont définies à l'annexe IV.

ANNEXE III
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU VACCIN

Menitorix et noms associés (voir Annexe I) poudre et solvant pour solution injectable.
Vaccin conjugué *Haemophilus* type b et Méningococcique du groupe C
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, chaque dose de 0,5 ml contient :

Polyoside d' <i>Haemophilus</i> type b (polyribosylribitol phosphate)	5 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique comme protéine de transport	12,5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du séro groupe C (souche C11)	5 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique comme protéine de transport	5 microgrammes

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
Poudre blanche et solvant clair et incolore.

4. DONNES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Immunisation active des nourrissons âgés de 2 mois à 2 ans pour la prévention des maladies invasives dues à *Haemophilus influenzae* type b (Hib) et à *Neisseria meningitidis* du groupe C (MenC).

Voir aussi rubrique 4.4.

4.2. Posologie et mode d'administration

Primovaccination des nourrissons âgés de 2 à 12 mois :

Trois doses, chacune de 0,5 ml, doivent être administrées avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses.

Dans le cadre de la primovaccination en 3 doses, il n'y a pas de données sur l'utilisation de Menitorix pour une ou deux doses et l'utilisation d'autres vaccins Hib et/ou MenC conjugué pour les ou l'autre dose(s). Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu Menitorix à la première dose reçoivent aussi ce vaccin à la deuxième dose et à la troisième dose de la primovaccination.

Vaccination de rappel :

Une dose de rappel de Hib et de menC doit être administrée après une primovaccination chez les nourrissons. Les nourrissons ayant reçu en primovaccination un vaccin combiné coquelucheux acellulaire contenant Hib, doivent recevoir une vaccination de rappel Hib avant l'âge de 2 ans.

Une dose unique (0,5 ml) de rappel de Menitorix peut être utilisée pour renforcer l'immunité vis-à-vis de Hib et MenC chez les enfants qui ont reçu une primovaccination complète avec Menitorix ou avec d'autres vaccins conjugués Hib et MenC. L'âge du rappel doit être conforme aux recommandations officielles disponibles et doit habituellement se situer après l'âge de 12 mois et avant 2 ans.

Il n'est pas recommandé d'utiliser Menitorix chez l'enfant au-dessus de 2 ans en raison du manque de données de tolérance et d'efficacité.

Les données d'immunogénicité à long terme de Menitorix, utilisé en primovaccination et en rappel, ne sont pas encore disponibles (voir rubrique 5.1.).

Menitorix doit être administré uniquement par voie intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse. Chez les enfants âgés de 12 à 24 mois, le vaccin peut être administré dans la région deltoïdienne (voir aussi rubriques 4.4. et 4.5.).

Menitorix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, y compris à l'anatoxine tétanique, ou à l'un des excipients (voir rubriques 2 et 6.1.)

Réaction d'hypersensibilité après injection antérieure de Menitorix.

Maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure n'est pas une contre-indication à la vaccination.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

La vaccination doit être précédée d'une recherche des antécédents médicaux (notamment concernant les vaccinations antérieures et les événements indésirables ayant pu survenir) et d'un examen clinique.

Le vaccin doit être administré avec précaution chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'administration de Menitorix par voie sous-cutanée, de ce fait, la possibilité d'une toxicité ou d'une efficacité réduite qui pourrait résulter de l'administration par cette voie est inconnue.

Menitorix confère uniquement une protection contre l'*Haemophilus influenzae* type b et le *Neisseria meningitidis* du groupe C. Comme pour tout vaccin, il se peut que Menitorix ne protège pas totalement tous les sujets vaccinés, contre les maladies qu'il est censé prévenir.

Il n'existe pas de données disponibles sur l'administration de Menitorix chez les nourrissons n'ayant pas reçu une primovaccination avec des vaccins conjugués Hib et MenC.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de Menitorix chez les sujets immunodéprimés. Chez les sujets présentant une altération de la réponse immunitaire (qu'elle soit due à l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur, à une anomalie génétique, à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou à toute autre cause) une réponse immunitaire protectrice aux vaccins conjugués Hib et MenC peut ne pas être obtenue. Les sujets présentant un déficit du complément et les sujets

présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique peuvent développer une réponse immunitaire aux vaccins conjugués Hib et MenC; cependant, le degré de protection qui serait acquis est inconnu.

Il n'y a pas de données disponibles quant à l'utilisation de Menitorix chez les nourrissons qui étaient nés prématurément. C'est pourquoi le degré de protection qui serait acquis est inconnu.

Bien que des symptômes méningés tels que douleur/raideur de la nuque ou photophobie aient été rapportés après l'administration d'autres vaccins conjugués MenC, il n'y a pas de preuve que les vaccins conjugués MenC provoquent une méningite. Il faut maintenir une vigilance clinique vis-à-vis de la possibilité d'une méningite coïncidente.

L'immunisation avec ce vaccin ne remplace pas la vaccination de routine contre le tétanos.

Comme l'antigène capsulaire polysaccharidique du composant Hib est excrété dans les urines, un test positif de l'antigène dans les urines peut être observé dans les 1 à 2 semaines après la vaccination. D'autres tests de diagnostic, non basés sur la détection de l'antigène capsulaire dans les urines, doivent être réalisés pour confirmer l'infection par Hib pendant cette période.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Menitorix ne doit pas être mélangé avec un autre vaccin dans la même seringue.

Des sites d'injection distincts doivent toujours être utilisés en cas d'administration de plusieurs vaccins.

Dans plusieurs études avec des vaccins méningococciques conjugués monovalents du groupe C enregistrés, l'administration concomitante avec des vaccins combinés diphtérie, tétanos, coquelucheux acellulaire (avec ou sans virus inactivés de la poliomyélite, antigène de surface de l'hépatite B ou Hib conjugué [par exemple DTCaP-HepB-Hib*]), a montré des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps sériques bactéricides (ASB) inférieures comparées à celles obtenues après administrations séparées ou après co-administration de vaccins coquelucheux à germes entiers. Le pourcentage de sujets atteignant des titres en ASB d'au moins 1/8 n'était pas affecté. Actuellement, l'impact potentiel de ces observations quant à la durée de la protection n'est pas connu.

Lors d'essais cliniques en primovaccination, Menitorix a été administré simultanément (dans chaque cuisse) avec un vaccin DTCaP-HepB. Les réponses à tous les antigènes co-administrés ont été satisfaisantes et similaires à celles obtenues dans les groupes contrôles qui avaient reçu soit du DTCaP-HepB-Hib* coadministré avec un vaccin conjugué MenC (MenCC) soit du DTCaP-HepB* coadministré avec un vaccin conjugué Hib et sans MenCC. La réponse immunitaire aux valences Hib et MenC de Menitorix a seulement été évaluée en primovaccination dans des études cliniques utilisant la co-administration avec des vaccins DTCaP* ou DTCaP-HepB*.

Dans un essai de primovaccination, la coadministration d'un candidat vaccin contenant la même quantité de polysides conjugués Hib et MenC que Menitorix avec du DTCaP-HepB* et un vaccin pneumococcique osidique conjugué enregistré (les trois injections ont été faites en des sites anatomiquement distants) a donné des réponses immunitaires vis-à-vis des sept sérotypes pneumococciques similaires aux réponses observées dans un groupe ayant reçu du DTCaP-HepB* simultanément au vaccin Hib (conjugué à l'anatoxine tétanique) et un vaccin pneumococcique osidique conjugué enregistré.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation simultanée de Menitorix avec un vaccin coquelucheux à germes entiers et avec le vaccin poliomyélitique oral, cependant aucune interférence n'est attendue.

Dans un essai de vaccination de rappel contre Hib et MenC, Menitorix a été coadministré (dans chaque cuisse) avec une première dose de vaccin combiné rougeole, oreillons, rubéole (ROR). Comparé aux deux groupes contrôles ayant reçu soit Menitorix soit le ROR seul, les réponses immunitaires aux antigènes des deux vaccins n'ont pas été affectées par cette administration simultanée. Voir rubriques 4.8 et 5.1.

* vaccin combiné GlaxoSmithKline

4.6. Grossesse et allaitement

Menitorix n'étant pas destiné à l'adulte, aucune information n'est disponible concernant la tolérance du vaccin durant la grossesse ou l'allaitement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Essais cliniques

Dans les essais cliniques, Menitorix a été administré en primovaccination (une série de 3 doses) (N = 1171) ou en vaccination de rappel (N = 991). Lorsque Menitorix a été administré en primovaccination (3 doses), un vaccin DTCaP-HepB* (N = 796) ou un vaccin DTCaP* (N=375) a été administré simultanément.

Lors de ces études, les événements indésirables ont été rapportés le plus souvent dans les 48 heures suivant la vaccination.

Dans deux études cliniques (N=578), Menitorix a été administré simultanément avec un vaccin Rougeole, Oreillons, Rubéole (ROR). Dans l'un de ces essais, l'incidence des événements indésirables observés chez les sujets qui avaient reçu Menitorix simultanément avec le ROR* (N = 102) a été similaire à celle observée dans le groupe ayant reçu ROR seul (N = 91) ou Menitorix seul (N = 104). (Voir Rubriques 4.5 et 5.1)

Les événements indésirables considérés comme ayant au moins une relation possible avec la vaccination ont été catégorisés par fréquence comme suit :

Très fréquent : $\geq 1/10$

Fréquent : $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent : $\geq 1/1000, < 1/100$

Rare : $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

Très rare : $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les événements indésirables sont rapportés par ordre décroissant de gravité.

Affections psychiatriques

Très fréquent : irritabilité.

Peu fréquent : pleurs

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : perte d'appétit

Peu fréquent : diarrhée, vomissements

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : dermatite atopique

Rare : éruption cutanée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fièvre (rectale $\geq 38^{\circ}\text{C}$), gonflement, douleur, rougeur

Fréquent : réaction au site d'injection

Peu fréquent : fièvre (rectale $> 39,5^{\circ}\text{C}$), malaise

- Surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après l'administration de Menitorix :

Réactions allergiques (incluant urticaire et réactions anaphylactoïdes), lymphadénopathie, sensations vertigineuses, convulsions fébriles, hypotonie, céphalées.

- Autres effets indésirables possibles

Les effets suivants n'ont pas été rapportés en association avec l'administration du Menitorix mais sont survenus très rarement lors de l'utilisation en routine de vaccins conjugués méningococciques du groupe C commercialisés :

Réactions allergiques cutanées sévères, collapsus ou pseudo-état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité), évanouissement, convulsions chez les patients ayant des antécédents de convulsions, hypoesthésie, paresthésie, rechute de syndrome néphrotique, arthralgie, pétéchies et/ou purpura.

* vaccin combiné GlaxoSmithKline

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin bactérien. Code ATC : J07AG53

Primo-vaccination

Les essais cliniques ont évalué les réponses en anticorps un mois après deux doses et après la fin de la primovaccination complète de 3 doses de Menitorix (co-administré avec les vaccins DTCaP-HepB ou DTCaP) administré à 814 nourrissons à l'âge approximatif de 2, 3, 4 mois ou 2, 4, 6 mois.

Un mois après primovaccination par Menitorix co-administré avec les vaccins DTCaP* ou DTCaP-HepB*, les pourcentages de sujets avec des titres en anticorps \geq à la limite spécifiée dans l'étude ont été les suivants :

Anticorps		Schéma vaccinal 2-3-4 mois	
		Après deux doses N=93	Après trois doses N=330†
Anti-PRP	$\geq 0,15$ microgrammes/ml	96,8%	100,0%
	≥ 1 microgrammes/ml	76,3%	97,3%

	MGC (microgrammes/ml)	3,40	11,18
rASB-MenC	≥ 1/8	100,0%	98,8%
	≥ 1/32	98,9%	97,9%
	≥ 1/128	98,9%	92,4%
	MGT	679,6	685,5

N = nombre de sujets avec des résultats disponibles

% = pourcentage de sujets avec un titre supérieur ou égal à la limite spécifiée

PRP : polyribosylribitol phosphate

rASB-MenC = anticorps sériques bactéricides contre le polysaccharide méningococcique C, utilisant le sérum de lapin comme source de complément.

MGC ou MGT = moyenne géométrique des concentrations ou des titres en anticorps

† = sujets ≤ 18 semaines d'âge au moment de la troisième dose de Menitorix

Anticorps		Schéma vaccinal 2-4-6 mois	
		Après deux doses N=111	Après trois doses N=111
Anti-PRP	≥ 0,15 microgrammes/ml	96,4%	100,0%
	≥ 1 microgrammes/ml	74,8%	97,3%
	MGC (microgrammes/ml)	3,26	12,84
rASB-MenC	≥ 1/8	100,0%	100,0%
	≥ 1/32	100,0%	100,0%
	≥ 1/128	96,4%	99,1%
	MGT	847,2	2467,1

N = nombre de sujets avec des résultats disponibles

% = pourcentage de sujets avec un titre supérieur ou égal à la limite spécifiée

PRP : polyribosylribitol phosphate

rASB-MenC = anticorps sériques bactéricides contre le polysaccharide du méningocoque C, utilisant le sérum de lapin comme source de complément.

MGC ou MGT = moyenne géométrique des concentrations ou des titres en anticorps

La persistance en anticorps a été démontrée pour Hib dans trois essais cliniques (N = 217) avec 98,2 % des sujets ayant une concentration en anticorps anti-PRP ≥ 0,15 microgrammes/ml à l'âge de 11-18 mois, soit 7 à 14 mois après la fin de la primovaccination (en 3 doses) avec Menitorix.

Dans trois essais cliniques (N = 209), 92,3 % des sujets avaient un titre en ASB-MenC ≥ 1/8 à l'âge de 11-18 mois, soit 7 à 14 mois après la fin de la primovaccination (en 3 doses) avec Menitorix. Tous les sujets ont répondu immunologiquement à une dose d'épreuve de 10 µg de polysaccharide méningococcique du groupe C non conjugué avec des titres en ASB 33 fois plus élevés, démontrant ainsi la mémoire immunitaire induite par la primovaccination.

Vaccination de rappel

Un mois après la vaccination de rappel par Menitorix administré seul ou avec le vaccin DTCaP-HepB*, les pourcentages de sujets avec des titres en anticorps \geq à la limite spécifiée dans l'étude ont été les suivants :

	Historique de la primovaccination		
	Sujets primovaccinés avec 3 doses de Menitorix* N=123	Sujets primovaccinés avec 2 doses de NeisVac-C** N=167	Sujets primovaccinés avec 3 doses de Meningitec ** ou Menjugate** N=96
Anticorps anti-PRP			
$\geq 0,15$ microgrammes/ml	100,0%	100,0%	100,0%
≥ 1 microgrammes/ml	100,0%	98,8%	99,0%
MGC (microgrammes/ml)	56,72	77,15	30,27
rASB-MenC			
$\geq 1/8$	100,0%	99,4%	98,9%
$\geq 1/32$	100,0%	99,4%	97,9%
$\geq 1/128$	99,2%	99,4%	92,6%
MGT	4172,5	11710,5	685,0

N = nombre de sujets avec des résultats disponibles

PRP : polyribosylribitol phosphate

rASB-MenC = anticorps sériques bactéricides contre le polysaccharide du méningocoque C, utilisant le sérum de lapin comme source de complément.

MGC ou MGT = moyenne géométrique des concentrations ou des titres en anticorps

% = pourcentage de sujets avec un titre supérieur ou égal à la limite spécifiée

*co-administré avec le vaccin DTCaP-HepB

**co-administré avec des vaccins contenant du DTCa-Hib-TT

Un mois après la vaccination de rappel par Menitorix co-administré avec le vaccin rougeole, oreillons, rubéole (ROR*), les pourcentages de sujets avec des titres en anticorps \geq à la limite spécifiée dans l'étude ont été les suivants :

	Historique de la primovaccination		
	Sujets primovaccinés avec 3 doses de Menitorix* N= 349	Sujets primovaccinés avec 3 doses de Meningitec + Pediacel N= 115	Sujets primovaccinés avec 3 doses de Meningitec** or Menjugate** N= 96
Anticorps anti-PRP			
$\geq 0,15$ microgrammes/ml	100%	100%	100%
≥ 1 microgrammes/ml	100%	100%	97,9%
MGC (microgrammes/ml)	93,19	44,27	37,17
rASB-MenC			
$\geq 1/8$	99,1%	95,6%	98,9%
$\geq 1/32$	98,8%	94,7%	96,8%
$\geq 1/128$	97,7%	86,0%	89,5%
MGT	2193,7	477,9	670,2

N = nombre de sujets avec des résultats disponibles

PRP : polyribosylribitol phosphate

rASB-MenC = anticorps sériques bactéricides contre le polysaccharide du méningocoque C, utilisant le sérum de lapin comme source de complément.

MGC ou MGT = moyenne géométrique des concentrations ou des titres en anticorps

% = pourcentage de sujets avec un titre supérieur ou égal à la limite spécifiée

* co-administré avec les vaccins DTCaP

** co-administré avec des vaccins contenant du DTCa-Hib-TT

Les taux d'anticorps ont été mesurés 18 mois après l'administration d'une dose de rappel de Menitorix, chez des sujets âgés de 14 mois. Ces sujets avaient reçu en primovaccination soit Menitorix à l'âge de 2, 4 et 6 mois, soit NeisVac-C à l'âge de 2 et 4 mois (avec un vaccin DTCa-Hib à l'âge de 2, 4 et 6 mois). Les résultats ASB-MenC sont disponibles pour 177 sujets et les résultats anti-PRP pour 178 sujets. Au total, 92,7 % des 177 sujets avaient des titres ASB-MenC $\geq 1/8$ et 99,4 % des 178 sujets avaient des concentrations en anticorps anti-PRP $\geq 0,15$ microgrammes/ml. Dans le groupe ayant reçu Menitorix en primovaccination et en rappel, 49 sujets sur 56 (87,5 %) avaient des titres ASB-MenC $\geq 1/8$ et 56 sujets sur 56 (100 %) avaient des concentrations en anticorps anti-PRP $\geq 0,15$ microgrammes/ml. Dans le groupe ayant reçu NeisVac-C en primovaccination, 115 sujets sur 121 (95 %) avaient des titres ASB-MenC $\geq 1/8$ et 121 sujets sur 122 (99,2 %) avaient des concentrations en anticorps anti-PRP $\geq 0,15$ microgrammes/ml. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour les titres ASB-MenC $\geq 1/8$ et les concentrations en anticorps anti-PRP $\geq 0,15$ microgrammes/ml.

Dans le programme de vaccination généralisée au Royaume-Uni (utilisant trois vaccins méningococciques de groupe C conjugués en quantités variables) couvrant la période depuis le début de la vaccination fin 1999 jusqu'à mars 2004, les estimations de l'efficacité vaccinale ont démontré la nécessité d'une dose de rappel à la suite de la primovaccination (trois doses administrées à 2, 3 et 4 mois). Au cours de l'année suivant la fin de la primovaccination, l'efficacité vaccinale dans la cohorte de nourrissons a été estimée à 93 % (Intervalle de confiance à 95 % : 67-99%). Cependant, plus d'un an après la fin de la primovaccination, une baisse de la protection a été clairement mise en évidence. Les estimations d'efficacité basées sur un nombre limité de cas à ce jour indiquent également une baisse possible de la protection chez les enfants en bas âge ayant reçu une seule dose en primovaccination. Dans toutes les autres classes d'âge (jusqu'à 18 ans) vaccinées avec une seule dose, l'efficacité s'est maintenue jusqu'ici autour de 90 % ou plus dans l'année suivant la vaccination et au-delà.

* vaccin combiné GlaxoSmithKline

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques n'est pas requise pour les vaccins.

5.3. Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie et de toxicité unique ou répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre

Trometamol

Saccharose

Solvant

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution, le vaccin doit être injecté rapidement ou conservé au réfrigérateur (2°C-8°C). S'il n'est pas utilisé dans les 24 heures, il doit être éliminé.

Des données expérimentales montrent que le vaccin reconstitué peut aussi être conservé pendant 24 heures à température ambiante (25°C). S'il n'est pas utilisé dans les 24 heures, il doit être éliminé.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

Poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle),
0,5 ml de solvant en seringue préremplie (verre de type I) avec un bouchon piston (caoutchouc butyle)
avec ou sans aiguilles séparées dans les conditionnements suivants :

- conditionnement contenant 1 flacon de poudre et une seringue préremplie de solvant avec 2 aiguilles séparées ou sans aiguilles
- conditionnement contenant 10 flacons de poudre et 10 seringues préremplies de solvant avec 20 aiguilles séparées ou sans aiguilles.

Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

Avant administration, le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être reconstitué en ajoutant le contenu entier de la seringue préremplie de solvant au flacon contenant la poudre. Après addition du solvant, le mélange doit être bien agité jusqu'à dissolution complète de la poudre dans le solvant.

Le vaccin reconstitué est une solution claire et incolore. Injecter la totalité du contenu du flacon.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
FLACON ET SERINGUE PREREMPLIE
BOITE DE 1, 10**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Menitorix et noms associés (voir Annexe I) poudre et solvant pour solution injectable
Vaccin conjugué *Haemophilus* type b et Méningococcique du groupe C
[voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, une dose (0,5 ml) contient :

Polysaccharide d' <i>Haemophilus</i> type b (polyribosylribitol phosphate)	5 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique comme protéine de transport	12,5 microgrammes
Polysaccharide de <i>Neisseria meningitidis</i> du séro groupe C (souche C11)	5 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique comme protéine de transport	5 microgrammes

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre

Trometamol
Saccharose

Solvant

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon : poudre

1 seringue préremplie : solvant

1 dose (0,5 ml)

1 flacon : poudre

1 seringue préremplie : solvant

2 aiguilles

1 dose (0,5 ml)

10 flacons: poudre

10 seringues préremplies : solvant

10 x 1 dose (0,5 ml)

10 flacons : poudre

10 seringues préremplies : solvant

20 aiguilles

10 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire
Lire la notice avant utilisation
Bien agiter avant l'emploi

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas injecter par voie intraveineuse

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Eliminer conformément à la législation en vigueur

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification acceptée pour la non inclusion du Braille

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
SERINGUE PREREMPLIE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Menitorix et noms associés (voir Annexe I) solvant pour solution injectable [voir Annexe I – A
compléter au niveau national]

I.M.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose (0,5 ml)

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
FLACON**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Menitorix et noms associés (voir Annexe I) poudre pour solution injectable
Vaccin conjugué *Haemophilus* type b et Méningococcique du groupe C
I.M.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 dose

6. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Menitorix et noms associés (voir Annexe I) poudre et solvant pour solution injectable. [voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Vaccin conjugué *Haemophilus* type b et Méningococcique du groupe C

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant que votre enfant ne reçoive ce vaccin.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit à votre enfant. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Menitorix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que votre enfant ne reçoive Menitorix
3. Comment Menitorix est donné
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Menitorix
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE MENITORIX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

MENITORIX est un vaccin destiné aux enfants à partir de l'âge de 2 mois et jusqu'à 2 ans pour prévenir les maladies dues aux bactéries appelées *Haemophilus influenzae* type b (Hib) et *Neisseria meningitidis* du groupe C (MenC). Ce vaccin agit en aidant l'organisme à créer sa propre protection (anticorps) contre ces bactéries. Ce vaccin ne peut pas provoquer de maladies dues à Hib et MenC.

- ***Haemophilus influenzae* type b (Hib)** : la bactérie Hib est le plus fréquemment la cause de méningite (inflammation de l'enveloppe du cerveau et de la moelle épinière). Même après guérison d'une méningite due à Hib il peut y avoir des complications telles qu'un retard mental, une paralysie spasmodique, une surdité ou une épilepsie. L'infection par Hib peut aussi provoquer une inflammation de la gorge menaçant la vie du patient, avec un gonflement sévère pouvant entraîner la suffocation. De façon moins fréquente, les bactéries peuvent infecter d'autres parties du corps, en particulier les poumons (causant une pneumonie) ainsi que les os et les articulations.
- ***Neisseria meningitidis* du groupe C** : comme la bactérie Hib, MenC est le plus fréquemment la cause de méningite. Cette bactérie peut aussi provoquer de graves infections du sang et se généraliser à tout le corps.

La vaccination est le meilleur moyen de se protéger contre les maladies dues à ces bactéries. Souvenez-vous, cependant, que toutes les personnes vaccinées peuvent ne pas être protégées totalement et durant toute la vie. Par ailleurs, Menitorix peut seulement protéger contre les méningites et les autres infections dues à *Haemophilus influenzae* type b (Hib) et à *Neisseria meningitidis* du groupe C (MenC). Il ne peut pas protéger contre les méningites dues à d'autres bactéries ou d'autres virus, y compris les autres types et groupes de bactéries *Haemophilus* ou *Neisseria*.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE VOTRE ENFANT NE RECOIVE MENITORIX

MENITORIX ne doit pas être administré si :

- si votre enfant a précédemment présenté une réaction allergique à Menitorix, à tout autre vaccin Hib ou MenC, à l'anatoxine tétanique ou à l'un des composants contenus dans le vaccin (voir rubrique 6). Les signes de réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue.
- si votre enfant a une forte fièvre (38°C ou au-dessus) ou une infection sévère. Il est habituel de reporter la vaccination jusqu'à ce que l'enfant aille mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne doit pas être un problème, mais informez-en d'abord votre médecin ou infirmière.

Rappelez-vous que la première dose de Menitorix ne doit pas être administrée avant que votre enfant n'ait atteint l'âge de 2 mois.

Faites attention avec Menitorix :

- si votre enfant a des problèmes de saignement ou s'il a facilement des bleus.
- si votre enfant prend des médicaments ou reçoit un autre traitement pouvant affecter le système immunitaire. De même si votre enfant a une infection par le VIH ou une autre maladie susceptible de réduire ses défenses immunitaires. Votre enfant peut alors recevoir Menitorix si votre médecin ou votre infirmière le conseillent mais il est possible que la protection obtenue contre Hib et MenC ne soit pas aussi bonne que chez les autres enfants.
- si votre enfant est né prématurément (avant 37 semaines d'aménorrhée). Menitorix peut être donné à partir de l'âge de 2 mois après la naissance mais on ne sait pas si la protection contre Hib et MenC sera aussi bonne que chez les enfants nés à terme.

Dans les 1 à 2 premières semaines suivant une injection de Menitorix il est possible que les tests urinaires de détection d'une infection par Hib donne de faux résultats (faux positifs).

Utilisation d'autres médicaments ou vaccins

Veuillez signaler à votre médecin si votre enfant prend ou a pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou s'il a reçu récemment un autre vaccin.

Menitorix peut être administré en même temps que d'autres vaccins destinés à protéger contre une ou plusieurs maladies tels que les vaccins diphtérique, tétanique, coquelucheux, poliomyélitique, hépatite B, le vaccin conjugué contre le pneumocoque et les vaccins combinés contre la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR). Pour tout autre vaccin administré au même moment que Menitorix, des sites d'injection séparés devront être utilisés.

Bien que Menitorix contienne l'anatoxine tétanique (toxine bactérienne inactivée), qui est utilisée pour immuniser les personnes contre le tétanos, il est quand même nécessaire que votre enfant reçoive les vaccinations contre le tétanos recommandées dans l'enfance.

3. COMMENT MENITORIX EST-IL ADMINISTRE

Chaque dose de Menitorix est une injection d'un demi millilitre (0,5 ml). L'infirmière ou le médecin administrera Menitorix sous la forme d'une injection dans le muscle (habituellement dans le muscle de la cuisse mais chez les enfants en bas âge le muscle du bras peut être utilisé) et s'assurera que le vaccin n'est pas injecté dans un vaisseau sanguin ou dans la couche supérieure de la peau.

Si Menitorix est utilisé chez les nourrissons pour les premières vaccinations contre Hib et MenC :

Votre enfant recevra trois doses de Menitorix. La première dose ne doit pas être donnée avant l'âge de 2 mois et il doit y avoir un intervalle d'au moins quatre semaines entre les injections.

Si Menitorix est utilisé comme rappel de la vaccination contre Hib et MenC :

Après la fin de la primovaccination contre Hib et MenC, une dose de rappel de Hib et MenC doit être administrée, habituellement au cours de la deuxième année de la vie.

Menitorix peut être utilisé comme vaccin de rappel chez les enfants ayant déjà reçu Menitorix ou chez les enfants ayant reçu auparavant d'autres vaccins contre ces maladies (y compris les enfants ayant reçu deux doses d'un vaccin MenC au début de leur vie).

Si votre enfant a reçu plus de Menitorix qu'il n'aurait dû

Il est très improbable que votre enfant reçoive trop ou trop peu de vaccin puisque chaque dose est présentée dans un flacon séparé et que le vaccin est administré par un médecin ou une infirmière. Si vous vous posez des questions à propos de la dose ou des doses qui ont été administrées, n'hésitez pas à en parler à votre médecin ou à votre infirmière.

Si vous oubliez d'emmener votre enfant pour le faire vacciner avec Menitorix

Votre médecin ou votre infirmière vous diront quand votre enfant doit revenir pour ces injections. Si vous manquez un rendez-vous, il est très important que vous contactiez votre médecin pour prendre un nouveau rendez-vous dès que possible afin que votre enfant reçoive la ou les dose(s) manquées.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Menitorix peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques graves peuvent survenir avec n'importe quel vaccin mais elles sont très rares et sont habituellement observées chez moins de 1 personne sur 10 000 qui sont vaccinées. On pourra demander que votre enfant reste au cabinet du médecin ou sous surveillance médicale pendant un court moment après la vaccination pour vérifier qu'il ne se développe pas une réaction allergique immédiate. Prévenez immédiatement le médecin ou l'infirmière si votre enfant présente une éruption cutanée (qui peut être surélevée ou en relief), un rétrécissement de la gorge, un gonflement du visage ou du cou ou une difficulté respiratoire. Les autres symptômes possibles d'une réaction allergique grave comportent une chute de la pression artérielle et une perte de connaissance. Il est très important que votre enfant reçoive immédiatement un traitement médical pour toute réaction allergique grave. Si les symptômes apparaissent après que vous ayez quitté le cabinet médical, demandez une assistance médicale dès que possible (par exemple allez aux urgences).

Au cours des essais cliniques avec Menitorix utilisé en primovaccination contre Hib et MenC ou en rappel contre ces maladies, les effets indésirables observés après la vaccination ont été :

- **Très fréquent (pour plus d'1 dose de vaccin sur 10)**
 - Douleur, rougeur ou gonflement au site d'injection
 - Fièvre (température de 38°C ou plus)
 - Irritabilité
 - Perte d'appétit
 - Somnolence

- **Peu fréquents (pour moins d'1 dose de vaccin sur 100 mais pour plus d'1 dose de vaccin sur 1 000)**
 - Pleurs
 - Diarrhée
 - Vomissements

- Malaise
- Fièvre : 39,5°C ou plus
- **Rare (pour moins d'1 dose de vaccin sur 1 000 mais plus d'1 dose de vaccin sur 10 000)**
 - Eruption cutanée

D'autres effets indésirables sont apparus très rarement (moins de 1 pour 10 000 doses de vaccin) dans les jours ou semaines suivant la vaccination avec Menitorix :

Réactions allergiques (reconnaissables par une urticaire au niveau des mains et des pieds, un gonflement des yeux et du visage, une difficulté à respirer ou à avaler), gonflement des ganglions, sensations vertigineuses, convulsions avec une fièvre élevée, manque de tonus musculaire, maux de tête.

D'autres effets indésirables ont été rapportés très rarement (moins de 1 pour 10 000 doses de vaccin) chez des enfants ayant reçu d'autres vaccins contenant MenC, notamment : collapsus ou choc, l'enfant ne répondant pas à ses parents pendant un certain temps après la vaccination, évanouissement, convulsions chez des enfants qui en avaient déjà présenté, perte de sensibilité ou augmentation de la sensibilité (par exemple douleur, fourmillements et picotements ou démangeaisons au site d'injection), douleurs articulaires, ou taches ou plaques violacées sous la peau.

Ce vaccin ne provoque pas d'infections par MenC ou Hib. Si votre enfant présente une douleur au cou, une raideur de la nuque ou une sensibilité à la lumière (photophobie), une somnolence ou une confusion, ou bien des taches rouges ou violacées semblables à des bleus qui ne s'atténuent pas sous la pression, contactez immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital pour exclure d'autres causes.

Si votre médecin vous a déjà dit que votre enfant souffre d'un syndrome néphrotique (une maladie des reins qui peut se traduire par des gonflements, notamment au niveau du visage et des yeux, la présence d'une protéine dans les urines les rendant mousseuses, et/ou une prise de poids), cela peut augmenter le risque de rechute de cette maladie dans les quelques mois suivant la vaccination. Prévenez votre médecin si vous remarquez des symptômes semblables chez votre enfant après la vaccination.

Si vous constatez une aggravation de l'un de ces effets indésirables ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER MENITORIX

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Menitorix après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de préserver l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient MENITORIX

- Les substances actives sont :

Polyoside d' <i>Haemophilus</i> type b (polyribosylribitol phosphate)	5 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique comme protéine de transport	12,5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du séro-groupe C (souche C11)	5 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique comme protéine de transport	5 microgrammes

- Les autres composants sont :
 - Poudre : trómetamol, saccharose
 - Solvant : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que MENITORIX et contenu de l'emballage extérieur

Menitorix se présente sous forme d'une poudre blanche de vaccin Hib-MenC dans un flacon de verre associé à une seringue préremplie d'un demi millilitre (0,5 ml) de solvant clair et incolore de chlorure de sodium, pour une dose de vaccin. Cette poudre est dissoute dans le solvant fourni, juste avant l'injection.

Menitorix est disponible en boîtes de 1 ou 10 doses, avec 2 aiguilles séparées ou bien sans aiguille.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Fabricant

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart,
Belgique

Ce médicament est autorisé dans les Etats Membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Royaume Uni : Menitorix

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet :

[A compléter au niveau national]

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux médecins et autres professionnels de santé :

Avant administration, le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique.

Si l'un ou l'autre cas est observé, jetez le vaccin.

Le vaccin doit être reconstitué en ajoutant le contenu entier de la seringue préremplie de solvant au flacon contenant la poudre. Après addition du solvant, le mélange doit être bien agité jusqu'à dissolution complète de la poudre dans le solvant.

Injecter la totalité du contenu du flacon.

Après reconstitution, le vaccin doit être injecté rapidement ou conservé au réfrigérateur (2°C-8°C). S'il n'est pas utilisé dans les 24 heures, il doit être éliminé.

Des données expérimentales montrent que le vaccin reconstitué peut aussi être conservé pendant 24 heures à température ambiante (25°C). S'il n'est pas utilisé dans les 24 heures, il doit être éliminé.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

ANNEXE IV

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence, s'assureront que les conditions suivantes sont remplies par les Titulaires de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Le demandeur/TAM est invité à s'engager à soumettre aux autorités nationales compétentes pertinentes, à des fins d'évaluation, les résultats des données de persistance des anticorps à long terme,

provenant des études en cours sur *Menitorix*, à savoir, la persistance des anticorps chez les sujets des études de vaccination de rappel 013 et 022 sera suivie comme suit:

- les sujets de l'étude 013 seront suivis pendant une période de 4 ans dans les études 027, 028 et 029.
- les sujets de l'étude 010/022 seront suivis pendant 5 ans dans les études ultérieures 023, 024, 025 et 026.