

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Richiedente	(Nome di fantasia) Nome	Dosaggio*	Forma Farmaceutica	Via di somministrazione	Contenuto (Concentrazione)
Regno Unito	SmithKline Beecham PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Regno Unito		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	polvere e solvente per soluzione iniettabile	iniezione intramuscolare	0.5 ml
Belgio	GlaxoSmithkline Biologicals S.A., 89 rue de l'Institut, B- 1330 Rixensart, Belgio		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	polvere e solvente per soluzione iniettabile	iniezione intramuscolare	0.5 ml
Grecia		GlaxoSmithkline A.E.B.E. 266 Leof. Kifisias, 152 32 Halandri Grecia	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	polvere e solvente per soluzione iniettabile	iniezione intramuscolare	0.5 ml
Irlanda		GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd. Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 Irlanda	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	polvere e solvente per soluzione iniettabile	iniezione intramuscolare	0.5 ml
Polonia		SmithKline Beecham plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	polvere e solvente per soluzione iniettabile	iniezione intramuscolare	0.5 ml
Spagna		GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 Tres Cantos, Madrid Spagna	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12.5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	polvere e solvente per soluzione iniettabile	iniezione intramuscolare	0.5 ml

* Hib PRP - Haemophilus influenzae type B polyribosylribitol phosphate
TT - tetanus toxoid
MenC PSC - Neisseria meningitidis serogroup C polysaccharide

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI MENITORIX

Menitorix è un vaccino congelato ed essiccato costituito da 5 µg del polisaccaride capsulare purificato di *H. influenzae* di tipo b, il poliribosilribitolo fosfato (PRP), e da 5 µg del polisaccaride capsulare del meningococco di gruppo C (PSC), entrambi direttamente coniugati alla proteina carrier del tossoide tetanico (TT). Il prodotto è utilizzato per l'immunizzazione attiva dei neonati a partire dai 2 mesi di età e dei lattanti fino ai 2 anni di età, allo scopo di prevenire patologie invasive causate da *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) e da *Neisseria meningitidis* di gruppo C (MenC). Il prodotto è somministrato attraverso iniezione intramuscolare.

Il richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ha presentato una richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio per Menitorix attraverso la procedura di mutuo riconoscimento, sulla base dell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Regno Unito. La procedura di deferimento è stata avviata con il Regno Unito quale Stato membro di riferimento (RMS), a causa delle preoccupazioni sollevate dagli Stati membri interessati, ossia Grecia, Polonia e Spagna. Tali preoccupazioni riguardavano alcuni importanti aspetti relativi alla sicurezza e all'efficacia del vaccino, nonché i correlati della protezione immunologica. Gli Stati membri interessati, infatti, considerando il prodotto un vaccino coniugato bivalente completamente nuovo, ritenevano che la documentazione clinica presentata non fosse sufficiente per stabilire l'efficacia e la sicurezza clinica di Menitorix. Il 26 aprile 2007 questi aspetti sono stati riferiti al CHMP nel corso della procedura di deferimento di cui all'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

Dopo la valutazione iniziale, il CHMP ha ritenuto che, in condizioni di studio, i dati sulla sicurezza e l'immunogenicità forniti erano adeguati per valutare il rapporto rischi-benefici correlato all'utilizzo di *Menitorix* per la vaccinazione primaria e/o il richiamo e che potevano essere utilizzati per la valutazione della possibile protezione offerta dal vaccino. Sia la quantità di informazioni contenute nella banca dati sulla sicurezza e derivate da studi clinici sia la somiglianza del nuovo vaccino con prodotti già autorizzati rappresentavano motivi validi per accettare la banca dati fornita, una decisione questa supportata anche dal fatto che i dati sulla sicurezza disponibili non indicano la presenza di problemi insoliti. Tuttavia, il CHMP ha considerato l'esistenza di una serie di timori riguardanti la persistenza anticorpale a lungo termine, l'adeguatezza dell'insieme dei dati relativi alla sicurezza, alla luce delle Linee guida del CHMP sulla valutazione clinica di nuovi vaccini (*CHMP Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines*) e l'indicazione di Menitorix per la vaccinazione primaria e per il richiamo. Il CHMP ha adottato un Elenco di domande a cui il richiedente/titolare dell'AIC avrebbe dovuto richiedere e ha chiesto al gruppo di lavoro sui vaccini (VWP, *Vaccine Working Party*) di esaminare questi stessi aspetti rimasti in sospeso. Il VWP ha analizzato i nuovi dati presentati, unitamente ai dati precedenti, ed è giunto alla conclusione che i dati sulla sicurezza e l'immunogenicità sono adeguati e soddisfacenti per corroborare l'approvazione di Menitorix. In particolare, i dati supportano l'utilizzo di Menitorix per la vaccinazione primaria nei neonati e per il richiamo nel secondo anno di vita, nonché per il richiamo nei lattanti sottoposti a vaccinazione primaria con Menitorix o con altri vaccini coniugati per Hib e MenC.

Per discutere le implicazioni sulla protezione a lungo termine contro MenC dei dati raccolti a distanza di 18 mesi dal richiamo nello studio 022 – soprattutto nel caso di soggetti che hanno ricevuto la vaccinazione primaria con Menitorix -, il richiedente/titolare dell'AIC ha riesaminato i dati disponibili relativi ai titoli anticorpali e all'efficacia del vaccino dopo la somministrazione di una monodose di vaccini monocomponenti nel secondo anno di vita del bambino. I dati derivanti dagli RCP e dalla letteratura e quelli generati nel corso dello sviluppo clinico, unitamente alle recenti informazioni sulla sorveglianza provenienti da Regno Unito e Canada, suggeriscono che l'efficacia del vaccino rimane alta nei soggetti non sottoposti a vaccinazione primaria e vaccinati con un'unica dose nel corso del secondo anno di vita. Sulla base dei titoli SBA-MenC e SBA (GMT) ottenuti nell'ambito degli studi e a fronte dell'efficacia di monodosi di vaccini coniugati monocomponente per MenC in bambini non sottoposti a vaccinazione primaria, il richiedente/titolare dell'AIC ha concluso che l'efficacia a lungo termine di *Menitorix* sarà perlomeno altrettanto buona, se non migliore, di quella osservata in questo

gruppo d'età nel Regno Unito e in Canada. Ulteriori dati SBA di lungo termine sono attesi da uno studio attualmente in corso; Inoltre, il richiedente/titolare dell'AIC si è impegnato a monitorare la persistenza anticorpale per cinque anni nell'ambito degli studi 023, 024, 025 e 026 in successione, in linea con il "Documento orientativo sugli studi clinici dei medicinali nella popolazione pediatrica" ("Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population", CPMP/ICH/2711/99).

Il CHMP ha considerato che, stando a quanto emerge dai dati raccolti, la probabile protezione a lungo termine fornita da *Menitorix* non dovrebbe rappresentare un motivo di preoccupazione se il vaccino è utilizzato per l'immunizzazione primaria e il richiamo o per il richiamo in bambini già vaccinati con altri vaccini coniugati per MenC. Inoltre, il CHMP ritiene che i dati sulla persistenza dei titoli SBA fino a cinque anni dopo il richiamo con il prodotto *Menitorix* non sono da soli sufficienti a prevedere l'effetto protettivo a più lungo termine della vaccinazione, che può solo essere stimato attraverso una sorveglianza dettagliata della malattia. Pertanto, il CHMP approva la revisione dell'RCP proposta, che riflette in modo accurato ed esaustivo la grande mole di dati già raccolti sull'immunità offerta da tale vaccino.

Per giustificare ulteriormente l'adeguatezza della banca dati sulla sicurezza nei bambini sottoposti a vaccinazione primaria e/o a vaccinazione di richiamo con *Menitorix*, il richiedente/titolare dell'AIC ha fornito dati aggiuntivi provenienti da due studi pubblicati di recente, che arricchiscono la banca dati complessiva con altri 1 131 soggetti a cui sono state somministrate in totale 2 992 dosi di *Menitorix*. La banca dati contiene quindi in totale dati riferiti a 3 293 bambini vaccinati con *Menitorix* somministrato come vaccinazione primaria o come vaccinazione di richiamo e a 578 bambini vaccinati con 1 713 dosi di formulazioni per Hib-MenC molto simili. L'incidenza di sintomi indesiderati di grado 3, ritenuti correlati alla vaccinazione primaria o alla vaccinazione di richiamo nei dati presentati in precedenza, era molto bassa e simile tra i gruppi di studio. I due studi nuovi hanno fornito dati analoghi. *Menitorix* è utilizzato nel Regno Unito fin dal settembre 2006 e finora sono stati pubblicati tre PSUR semestrali, con tassi di segnalazione bassi e quindi rassicuranti, che non destano nuove preoccupazioni sulla sicurezza. Ciò ha consentito al richiedente/titolare dell'AIC di concludere che il profilo di sicurezza riportato nelle informazioni di base sulla sicurezza in maniera adeguata. Tuttavia, dopo alcune segnalazioni di sospette reazioni avverse al farmaco, la sezione 4.8 dell'RCP di *Menitorix* è stata aggiornata. Il richiedente/titolare dell'AIC ritiene che le dimensioni della banca dati complessiva sulla sicurezza siano del tutto coerenti con le raccomandazioni delle Linee guida del CHMP sulla valutazione clinica di nuovi vaccini nonché tali da consentire di individuare la presenza di eventi insoliti.

Il CHMP ha considerato che dai dati sulla sicurezza presentati emerge che gli eventi avversi locali e sistemici osservati nel corso degli studi clinici corrispondevano, in termini di tipologia e frequenza, agli eventi previsti per un vaccino coniugato polisaccaride-proteina e che i dati raccolti nel corso di diversi studi clinici mostravano una reattogenicità simile ad altri vaccini monocomponenti per MenC e Hib. I dati relativi al periodo successivo all'immissione in commercio non hanno sollevato nuove preoccupazioni e il profilo di sicurezza soddisfacente del vaccino è stato confermato dai dati sulla sicurezza contenuti nello PSUR 3 sull'utilizzo di *Menitorix* come dose di richiamo per Hib e MenC in circa 0,6 milioni di bambini nel Regno Unito. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che le dimensioni della banca dati sulla sicurezza erano già soddisfacenti prima dell'aggiunta di ulteriori dati provenienti da studi clinici e che le nuove informazioni presentate portano il totale dei dati disponibili ben al di sopra del livello minimo suggerito nelle Linee guida del CHMP. In generale, il CHMP considera la banca dati sulla sicurezza sufficientemente ampia nonché soddisfacente dal punto di vista dei contenuti, e quindi adeguata per supportare l'utilizzo di *Menitorix* per la vaccinazione primaria dei neonati e per la vaccinazione di richiamo nel secondo anno di vita dei bambini stati vaccinati in via primaria con *Menitorix* o con altri vaccini coniugati per Hib e MenC.

Conclusioni sull'efficacia e la sicurezza

I dati di immunogenicità indicano che *Menitorix* sarà perlomeno altrettanto efficace dei vaccini coniugati PRP-T e MenC già autorizzati se utilizzato per la vaccinazione primaria e/o il richiamo in conformità con l'RCP. *Menitorix* può essere utilizzato per la vaccinazione di richiamo nei bambini immunizzati con questo vaccino o con altri vaccini coniugati per Hib e MenC. Il CHMP ritiene che, in condizioni di studio, *Menitorix* provoca, nei confronti di entrambi i componenti coniugati, risposte

immunitarie sufficienti per fornire una protezione che si prevede essere almeno altrettanto efficace di quella offerta dai prodotti di confronto autorizzati. La società ha già pianificato di valutare la persistenza anticorpale a lungo termine e, per completare tale procedura, dovrebbe impegnarsi formalmente a fornire alle autorità nazionali competenti, ai fini della valutazione, i dati derivanti dal follow-up di più lungo termine degli studi 010/022 e 013 in anticipo rispetto ai tempi previsti.

La banca dati completa sulla sicurezza, alimentata con dati provenienti da studi clinici, comprende ora informazioni su 3 293 bambini vaccinati con *Menitorix*, somministrato sia come vaccinazione primaria sia come vaccinazione di richiamo, e su 578 bambini vaccinati con 1 713 dosi di formulazioni per Hib e MenC molto simili; pertanto, la banca dati supera le dimensioni suggerite dalle Linee guida del CHMP per i vaccini completamente nuovi. La somiglianza di *Menitorix* con prodotti già autorizzati e il fatto che i dati sulla sicurezza disponibili non indicano la presenza di problemi insoliti rappresentano entrambi validi motivi per accettare la banca dati proposta. I regimi a base di *Menitorix* non si sono rivelati più reattogenici dei regimi di confronto nei quali è stato somministrato il medesimo range completo di antigeni. Infine, i dati sulla sorveglianza successivi all'immissione in commercio raccolti nel Regno Unito sono rassicuranti. I dati sulla sicurezza e l'immunogenicità presentati sono adeguati per stabilire che il rapporto rischi-benefici per l'utilizzo di *Menitorix* per la vaccinazione primaria e/o il richiamo nel secondo anno di vita è favorevole. Gli aggiornamenti più recenti dell'RCP sono intesi a integrare tutti i dati disponibili fino a questo momento.

In linea con tali conclusioni, il CHMP ha considerato *Menitorix* (GSK Bio) ammissibile alla registrazione.

Sulla base

- delle relazioni di valutazione del relatore e del correlatore,
- della risposta del richiedente/titolare dell'AIC alle domande del CHMP,
- della discussione scientifica in seno al Comitato,

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per *Menitorix*, con l'obbligo per la società di apportare le necessarie modifiche alle sezioni corrispondenti delle informazioni sul prodotto e di ottemperare a una serie di impegni. Le informazioni sul prodotto (Riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo) figurano nell'allegato II del parere. Le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono riportate nell'allegato IV.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Menitorix – e denominazioni associate (vedere Allegato 1) polvere e solvente per soluzione iniettabile
Vaccino coniugato *Haemophilus* di tipo b e *Meningococco* gruppo C
[Vedere Allegato 1 – Da completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Dopo la ricostituzione, ciascuna dose da 0,5 ml contiene:

polisaccaride <i>Haemophilus</i> di tipo b (poliribosilribitolo fosfato)	5 microgrammi
coniugato al tossoide tetanico come proteina carrier	12,5 microgrammi
polisaccaride <i>Neisseria meningitidis</i> sierogruppo C (ceppo C11)	5 microgrammi
coniugato al tossoide tetanico come proteina carrier	5 microgrammi

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile
Polvere bianca e un solvente limpido incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Immunizzazione attiva di bambini a partire dall'età di 2 mesi e fino all'età di 2 anni per la prevenzione delle malattie invasive causate da *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Neisseria meningitidis* gruppo C (MenC).

Vedere anche paragrafo 4.4.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Vaccinazione primaria in bambini di età compresa tra i 2 mesi e i 12 mesi:

Tre dosi, da 0,5 ml ciascuna, devono essere somministrate con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi.

Non ci sono dati sull'uso di Menitorix per la prima dose o per le prime due dosi nel corso della vaccinazione primaria e altri vaccini coniugati Hib e/o MenC per le dosi rimanenti. Si raccomanda che i bambini che ricevono Menitorix come prima dose ricevano questo vaccino anche per la seconda e terza dose nel corso della vaccinazione primaria.

Vaccinazione di richiamo:

Dopo la vaccinazione primaria nell'infanzia, devono essere somministrate delle dosi di richiamo di Hib e MenC. Nei bambini che hanno ricevuto un vaccino pertossico acellulare combinato contenente Hib nel corso del programma di immunizzazione primaria, una dose di richiamo Hib deve essere somministrata prima dei 2 anni di età.

Una singola dose (0,5 ml) di Menitorix può essere somministrata per un richiamo immunitario contro Hib e MenC in bambini che hanno precedentemente completato un programma di immunizzazione primaria con Menitorix o con altri vaccini coniugati Hib o MenC. La tempistica del richiamo deve essere basata sulle raccomandazioni ufficiali e il richiamo deve essere effettuato in un'età compresa tra i 12 mesi e i 2 anni.

Menitorix non è indicato in bambini oltre i 2 anni di età a causa della mancanza di dati su sicurezza ed efficacia.

Non sono disponibili dati di immunogenicità a lungo termine a seguito dell'uso di Menitorix come vaccinazione primaria e di richiamo (vedere paragrafo 5.1).

Menitorix deve essere somministrato solo tramite iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione anterolaterale della coscia. Nei bambini di età compresa tra i 12 e i 24 mesi, il vaccino può essere somministrato nella regione deltoidea (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Menitorix non deve in nessun caso essere somministrato per via intravascolare, intradermica o sottocutanea.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, compreso il tossoide tetanico, o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 2 e 6.1).

Reazioni di ipersensibilità dopo una precedente somministrazione di Menitorix.

Malattie febbrili acute gravi. La presenza di infezioni minori non costituisce controindicazione alla vaccinazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con tutti i vaccini iniettabili, un appropriato trattamento e controllo medico deve essere sempre immediatamente disponibile in caso di rare reazioni anafilattiche conseguenti alla somministrazione del vaccino.

La vaccinazione deve essere preceduta da un esame della storia clinica (con particolare riguardo alle vaccinazioni precedenti e alla possibile insorgenza di eventi indesiderati) e da una visita medica.

Il vaccino deve essere somministrato con cautela ai soggetti con trombocitopenia o con disturbi della coagulazione. Non sono disponibili dati sulla somministrazione sottocutanea di Menitorix, pertanto la possibile tossicità o la ridotta efficacia che possono verificarsi con questa via di somministrazione non sono note.

Menitorix conferisce protezione solo verso *Haemophilus influenzae* di tipo b e verso *Neisseria meningitidis* gruppo C. Come per tutti i vaccini, Menitorix può non proteggere completamente ogni soggetto vaccinato dalle infezioni per il quale è destinato.

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di Menitorix a bambini che muovono i primi passi, per i quali non è stata precedentemente attivata risposta immunitaria verso Hib e MenC coniugati.

Non sono disponibili dati sull'uso di Menitorix in soggetti immunodeficienti. Nei soggetti con risposta immunitaria indebolita (causata da una terapia immunosoppressiva, da un difetto genetico, da infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o da altri fattori) può non essere ottenuta una risposta immunitaria nei confronti dei vaccini Hib e MenC coniugati. Soggetti con deficienze del complemento e soggetti con asplenia funzionale o anatomica possono sviluppare una risposta immunitaria ai vaccini coniugati Hib e MenC; tuttavia il grado di protezione raggiunto non è noto.

Non sono disponibili dati sull'uso di Menitorix in bambini nati prematuri. Pertanto il grado di protezione che verrebbe raggiunto non è noto.

Anche se i sintomi del meningismo quali dolore al collo/rigidità o fotofobia sono stati riportati a seguito della somministrazione di altri vaccini MenC coniugati, non ci sono prove che i vaccini MenC coniugati causino meningite. Deve essere mantenuta vigilanza clinica nei confronti della possibilità di una concomitante meningite accidentale.

L'immunizzazione con questo vaccino non sostituisce la routinaria immunizzazione contro il tetano.

Dato che l'antigene polisaccaride capsulare Hib è escreto nell'urina, un esito positivo al test dell'antigene presente nell'urina potrà essere osservato entro 1-2 settimane dalla vaccinazione. Altri test diagnostici, non basati sulla ricerca dell'antigene capsulare nell'urina, devono essere impiegati per confermare la malattia da Hib durante questo periodo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Menitorix non deve essere mescolato con altri vaccini nella stessa siringa.

Vaccini iniettabili differenti devono sempre essere somministrati in differenti siti di iniezione.

In diversi studi con vaccini in commercio monovalenti meningococcici gruppo C coniugati, la concomitante somministrazione con combinazioni contenenti difterite, tetano e componenti pertossici acellulari (con o senza poliovirus inattivato, antigene di superficie epatite B o Hib coniugato [ad es. DTPa-HBV-IPV-Hib*]), ha dato come risultato che la media geometrica dei titoli (GMT) degli anticorpi battericidi sierici (SBA) era più bassa se confrontata con quella della somministrazione separata o della co-somministrazione di vaccini antipertossici a cellula intera. Le proporzioni che raggiungono titoli SBA di almeno 1:8, non sono influenzate. Al momento, le potenziali implicazioni di queste osservazioni sulla durata della protezione, non sono note.

Negli studi clinici relativi al ciclo di vaccinazioni primarie, Menitorix è stato somministrato contemporaneamente (in coscine diverse) ad un vaccino DTPa-HBV-IPV. Le risposte a tutti gli antigeni co-somministrati sono state soddisfacenti e confrontabili con quelle ottenute nei gruppi di controllo che hanno ricevuto un vaccino DTPa-HBV-IPV-Hib* in concomitanza con un vaccino MenC coniugato (MenCC) o un vaccino DTPa-HBV-IPV* in concomitanza con un vaccino Hib coniugato e non MenCC. La risposta immunitaria ai componenti Hib e MenC di Menitorix è stata valutata solo negli studi clinici riguardanti la vaccinazione primaria nei quali è stata adottata la co-somministrazione con vaccini DTPa-IPV* o vaccini DTPa-HBV-IPV*.

In uno studio sulla vaccinazione primaria, la somministrazione concomitante di un vaccino sperimentale contenente lo stesso quantitativo dei saccaridi Hib e MenC coniugati di Menitorix, con un vaccino DTPa-HBV-IPV* ed un vaccino in commercio coniugato al saccaride pneumococcico (le tre iniezioni sono state effettuate in siti anatomicamente distanti) ha dato risposte immunitarie ai sette sierotipi pneumococcici simili a quelle ottenute nel gruppo che ha ricevuto un vaccino DTPa-HBV-IPV* in concomitanza con un vaccino Hib (coniugato al tossoide tetanico) ed un vaccino in commercio coniugato al saccaride pneumococcico.

Non ci sono dati sull'uso di Menitorix in concomitanza con vaccini antipertossici a cellula intera e poliomielitici orali, anche se non sono attese interferenze.

In uno studio sulla vaccinazione di richiamo contro Hib e MenC, Menitorix è stato somministrato in contemporanea (in coscine diverse) con la prima dose di un vaccino combinato anti-morbillo, parotite e rosolia (MMR). Le risposte agli antigeni in entrambi i vaccini, confrontate con i due gruppi di controllo che hanno ricevuto solo Menitorix o solo il vaccino MMR, non risultavano condizionate dalla somministrazione concomitante. Vedere paragrafi 4.8 e 5.1.

* vaccino combinato GlaxoSmithKline

4.6 Gravidanza e allattamento

Menitorix non è destinato a soggetti adulti. Non sono disponibili dati sulla sicurezza del vaccino qualora venga somministrato durante la gravidanza o l'allattamento.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

- Studi clinici:

Negli studi clinici, Menitorix è stato somministrato come vaccinazione primaria in 3 dosi (N=1.171) o come dose di richiamo (N=991). Quando Menitorix è stato somministrato come vaccinazione primaria in 3 dosi, un vaccino DTPa-HBV-IPV* (N=796) o un vaccino DTPa-IPV* (N=375) è stato somministrato in concomitanza.

Le reazioni avverse verificatesi durante questi studi sono state per lo più riportate entro 48 ore dalla vaccinazione.

In due studi clinici (N=578), Menitorix è stato somministrato in concomitanza con un vaccino morbillo, parotite, rosolia (MMR). In uno di questi studi l'incidenza degli eventi avversi osservati nei soggetti (N=102) che hanno ricevuto Menitorix contemporaneamente ad un vaccino MMR* è stata simile a quella osservata nel gruppo che ha ricevuto solo il vaccino MMR (N=91) o solo Menitorix (N=104). (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)

Le reazioni avverse considerate come almeno possibilmente correlate alla vaccinazione sono state classificate in base alla frequenza come riportato di seguito.

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Entro ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Disturbi psichiatrici:

molto comune: irritabilità

non comune: pianto

Patologie del sistema nervoso:

molto comune: sonnolenza

Patologie gastrointestinali:

molto comune: perdita di appetito

non comune: diarrea, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

non comune: dermatite atopica

raro: eruzione cutanea

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

molto comune: febbre (rettale $\geq 38^{\circ}\text{C}$), gonfiore, dolore, arrossamento

comune: reazione al sito di iniezione
non comune: febbre (rettale > 39,5°C), malessere

- Esperienza post-marketing

I seguenti eventi avversi sono stati segnalati dopo la somministrazione di Menitorix:
Reazioni allergiche (incluse orticaria e reazioni anafilattoidi), linfadenopatia, capogiri, convulsioni febbrili, ipotonia, cefalea.

- Altri possibili effetti collaterali:

I seguenti effetti collaterali non sono stati segnalati in associazione alla somministrazione di Menitorix, ma si sono verificati molto raramente durante l'uso routinario di vaccini meningococcici gruppo C coniugati, in commercio:

Reazioni cutanee gravi, collasso o stato simile a shock (episodi ipotonicici-iporesponsivi), svenimenti, convulsioni in pazienti con preesistenti disturbi di convulsioni, ipoestesia, parestesia, recidiva di sindrome nefrosica, artralgia, petecchie e/o porpora.

*vaccino combinato GlaxoSmithKline

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini batterici, codice ATC: J07AG53

Vaccinazione primaria

Studi clinici hanno valutato la risposta anticorpale ad un mese dalle due dosi e dopo il completamento del ciclo di vaccinazione primaria a 3 dosi con Menitorix (co-somministrazione con un vaccino DTPa-HBV-IPV o con un vaccino DTPa-IPV) somministrate approssimativamente a 2, 3, 4 mesi o 2, 4, 6 mesi a 814 bambini.

Le percentuali di soggetti con titoli anticorpali \geq al cut-off del test analitico a distanza di un mese dopo la vaccinazione primaria con Menitorix in co-somministrazione ad un vaccino DTPa-IPV* o DTPa-HBV-IPV*, sono state le seguenti:

Anticorpi		Schedula a 2-3-4 mesi	
		Dopo due dosi N=93	Dopo tre dosi N=330§
Anti-PRP	$\geq 0,15$ microgrammi/ml	96,8%	100,0%
	≥ 1 microgrammi/ml	76,3%	97,3%
	GMC (microgrammi/ml)	3,40	11,18
rSBA-MenC	$\geq 1:8$	100,0%	98,8%
	$\geq 1:32$	98,9%	97,9%
	$\geq 1:128$	98,9%	92,4%
	GMT	679,6	685,5

N=numero di soggetti con risultati disponibili

%=percentuale di soggetti con titoli uguali o maggiori al valore di cut-off

PRP=poliribosilribitolo fosfato

rSBA-MenC=anticorpi battericidi sierici contro il polisaccaride C meningococcico, impiegando complemento di coniglio

GMC o GMT=media geometrica delle concentrazioni o dei titoli anticorpali

§=soggetti ≤ 18 settimane di età al tempo della terza dose di Menitorix

Anticorpi		Schedula a 2-4-6 mesi	
		Dopo due dosi N=111	Dopo tre dosi N=111
Anti-PRP	≥0,15 microgrammi/ ml	96,4%	100,0%
	≥1 microgrammi/ ml	74,8%	97,3%
	GMC (microgrammi/ ml)	3,26	12,84
rSBA-MenC	≥1:8	100,0%	100,0%
	≥1:32	100,0%	100,0%
	≥1:128	96,4%	99,1%
	GMT	847,2	2467,1

N=numero di soggetti con risultati disponibili

%=percentuale di soggetti con titoli uguali o maggiori al valore di cut-off

PRP=poliribosilribitolo fosfato

rSBA-MenC=anticorpi battericidi sierici contro il polisaccaride C meningococcico, impiegando complemento di coniglio

GMC o GMT=media geometrica delle concentrazioni o dei titoli anticorpali

È stata dimostrata persistenza anticorpale verso Hib in tre studi clinici (N=217) con il 98,2% dei soggetti che presentava una concentrazione anti-PRP ≥ 0,15 microgrammi/ml a 11-18 mesi di età cioè a 7-14 mesi dal completamento del ciclo vaccinale primario a 3 dosi con Menitorix.

In tre studi clinici (N=209), il 92,3% dei soggetti ha avuto un titolo SBA-MenC ≥ 1:8 a 11-18 mesi di età, cioè a 7-14 mesi dal completamento del ciclo vaccinale primario a 3 dosi con Menitorix. Tutti i soggetti hanno risposto dal punto di vista immunologico all'esposizione ad una carica infettante di 10 microgrammi del polisaccaride meningococcico gruppo C non coniugato con un incremento di trentatré volte dei titoli SBA a dimostrazione della presenza di una memoria immunitaria indotta dal corso di vaccinazione primario.

Vaccinazione di richiamo

Le percentuali di soggetti con titoli anticorpali ≥ del cut-off del test analitico a distanza di un mese dalla vaccinazione di richiamo con Menitorix somministrato da solo o in co-somministrazione con un vaccino DTPa-HBV-IPV* sono state le seguenti:

	Storia della vaccinazione primaria		
	Soggetti vaccinati con 3 dosi di Menitorix* N=123	Soggetti vaccinati con 2 dosi di NeisVac-C** N=167	Soggetti vaccinati con 3 dosi di Meningitec** o di Menjugate** N=96
Anticorpi anti-PRP			
≥0,15 microgrammi	100,0%	100,0%	100,0%

/ml			
≥1 microgrammi /ml	100,0%	98,8%	99,0%
GMC (microgrammi/ml)	56,72	77,15	30,27
rSBA-MenC			
≥1:8	100,0%	99,4%	98,9%
≥1:32	100,0%	99,4%	97,9%
≥1:128	99,2%	99,4%	92,6%
GMT	4.172,5	11.710,5	685,0

N= numero di soggetti con risultati disponibili

PRP=poliribosilribitolo fosfato

rSBA-MenC=anticorpi battericidi sierici contro il polisaccaride C meningococcico, impiegando complemento di coniglio

GMC o GMT=media geometrica delle concentrazioni o dei titoli anticorpali

%=percentuale di soggetti con titoli uguali o maggiori al valore di cut-off

*=co-somministrato con DTPa-HBV-IPV

**=co-somministrato con vaccini contenenti DTPa-Hib-TT

Le percentuali di soggetti con titoli anticorpali ≥ del cut-off del test analitico a distanza di un mese dalla vaccinazione di richiamo con Menitorix somministrato con un vaccino anti-morbillo, parotite e rosolia (MMR)* sono state le seguenti:

Storia della vaccinazione primaria			
	Soggetti vaccinati con 3 dosi di Menitorix* N= 349	Soggetti vaccinati con 3 dosi di Meningitec + Pediacel N= 115	Soggetti vaccinati con 3 dosi di Meningitec** o Menjugate** in commercio N= 96
Anticorpi anti-PRP			
≥0,5 microgrammi/ml	100%	100%	100%
≥1 microgrammi/ml	100%	100%	97,9%
GMC (microgrammi/ml)	93,19	44,27	37,17
rSBA-MenC			
≥1:8	99,1%	95,6%	98,9%
≥1:32	98,8%	94,7%	96,8%
≥1:128	97,7%	86,0%	89,5%
GMT	2.193,7	477,9	670,2

N= numero di soggetti con risultati disponibili

PRP=poliribosilribitolo fosfato

rSBA-MenC=anticorpi battericidi sierici contro il polisaccaride C meningococcico, impiegando complemento di coniglio

GMC o GMT=media geometrica delle concentrazioni o dei titoli anticorpali

%=percentuale di soggetti con titoli uguali o maggiori al valore di cut-off

*=co-somministrato con vaccini contenenti DTPa-IPV

**=co-somministrato con vaccini contenenti DTPa-Hib-TT

I livelli anticorpali sono stati misurati 18 mesi dopo la somministrazione di una dose di richiamo di Menitorix in soggetti di 14 mesi che erano stati vaccinati con una prima dose di Menitorix a 2, 4, 6

mesi di età o con NeisVac-C a 2, 4 mesi (e con un vaccino contenente DTPA/Hib a 2, 4, 6 mesi). I risultati SBA-Menc-C sono disponibili per 177 soggetti, i risultati anti-PRP per 178 soggetti. In totale il 92,7% dei 177 soggetti aveva titoli SBA-MenC di almeno 1:8 e il 99,4% dei 178 soggetti aveva concentrazioni anticorpali anti-PRP di almeno 0,15 µg/ml. Nel gruppo vaccinato con una prima dose e con una dose di richiamo di Menitorix, 49 su 56 (87,5%) soggetti avevano titoli SBA-MenC di almeno 1:8 e 56 su 56 (100%) aveva concentrazioni anticorpali anti-PRP di almeno 0,15 µg/ml. Nel gruppo vaccinato con una prima dose di NeisVac-C, 115 su 121 (95%) aveva titoli SBA-MenC di almeno 1:8 e 121 su 122 (99,2%) aveva concentrazioni anticorpali anti-PRP di almeno 0,15 µg/ml. Non vi sono pertanto differenze significative tra i due gruppi nelle proporzioni con titoli SBA-MenC di almeno 1:8 o nelle concentrazioni anticorpali anti-PRP di almeno 0,15 µg/ml.

Le stime dell'efficacia del vaccino ricavate dal programma UK di immunizzazione routinaria (basato sull'impiego di diverse quantità di tre vaccini meningococcici gruppo C coniugati) che copre un periodo che va dalla sua introduzione, alla fine del 1999, fino a Marzo 2004, hanno dimostrato la necessità di una dose di richiamo dopo il completamento del ciclo vaccinale primario (tre dosi somministrate a 2,3 e 4 mesi). Entro un anno dal completamento del ciclo vaccinale primario, l'efficacia del vaccino nella coorte dei bambini è stata stimata pari al 93% (95% intervallo di confidenza 67-99%). Tuttavia, a più di un anno di distanza dal completamento del ciclo vaccinale primario, si è evidenziata chiaramente una diminuzione della protezione. Ad oggi le stime di efficacia basate su un piccolo numero di casi indica la possibilità di una diminuzione della protezione in bambini che hanno ricevuto una singola dose iniziale quando ancora non camminavano. L'efficacia in tutte le altre fasce di età (fino a 18 anni) di soggetti vaccinati con una singola dose, è rimasta nell'ambito del 90% o più, entro e oltre un anno dalla vaccinazione.

*vaccino combinato GlaxoSmithKline

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* e di tossicità a dosi singole e ripetute.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Trometamolo

Saccarosio

Solvente

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la ricostituzione, il vaccino deve essere somministrato immediatamente o conservato in frigorifero (2°C – 8°C). Se non viene utilizzato entro 24 ore, deve essere eliminato.

I dati sperimentali mostrano che il vaccino ricostituito può essere conservato per 24 ore a temperatura ambiente (25°C). Se non viene impiegato entro 24 ore, deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C)

Non congelare

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino (vetro tipo I) con tappo (gomma butilica),
0,5 ml di solvente in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo a stantuffo (gomma butilica)
con o senza aghi separati, nelle seguenti confezioni:

- confezione di 1 flaconcino di polvere con 1 siringa preriempita di solvente con 2 aghi separati o senza aghi
- confezione di 10 flaconcini di polvere con 10 siringhe preriempite di solvente con 2 aghi separati o senza aghi

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il vaccino ricostituito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione, per verificare che non siano presenti particelle estranee e/o variazioni di aspetto fisico. Nel caso si osservino tali fenomeni, il vaccino deve essere eliminato

Il vaccino deve essere ricostituito aggiungendo l'intero contenuto della siringa preriempita di solvente nel flaconcino contenente la polvere. Dopo l'aggiunta del solvente, la miscela deve essere ben agitata finché la polvere non sia completamente dissolta nel solvente.

Il vaccino ricostituito è una soluzione limpida e incolore.

Iniettare l'intero contenuto del flaconcino.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Da completare con i dati nazionali]

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

[Da completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Da completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Da completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Menitorix – e denominazioni associate (vedere Allegato 1) polvere e solvente per soluzione iniettabile
Vaccino coniugato *Haemophilus* di tipo b e *Meningococco* gruppo C
[Vedere Allegato 1 – Da completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

polisaccaride <i>Haemophilus</i> tipo b (poliribosilribitolo fosfato)	5 microgrammi
coniugato al tossoide tetanico come proteina carrier	12,5 microgrammi
polisaccaride <i>Neisseria meningitidis</i> gruppo C (ceppo C11)	5 microgrammi
coniugato al tossoide tetanico come proteina carrier	5 microgrammi

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere

Trometamolo
Saccarosio

Solvente

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

1 flaconcino: polvere
1 siringa preriempita: solvente
1 dose (0,5 ml)

1 flaconcino: polvere
1 siringa preriempita: solvente
2 aghi
1 dose (0,5 ml)

10 flaconcini: polvere
10 siringhe preriempite: solvente
10 x 1 dose (0,5 ml)

10 flaconcini: polvere
10 siringhe preriempite: solvente
20 aghi
10 x 1 dose (0,5 ml)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Usò intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Agitare bene prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non iniettare per via endovenosa

8. DATA DI SCADENZA

Scad {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in accordo alle normative locali

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato 1 – Da completare con i dati nazionali]

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

[Vedere Allegato 1 – Da completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Da completare con i dati nazionali]

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Da completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
SIRINGA PRERIEMPITA**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Menitorix e denominazioni associate (vedere Allegato 1) solvente per soluzione iniettabile
[Vedere Allegato 1 – Da completare con i dati nazionali]
I.M.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad: {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose (0,5 ml)

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
FLACONCINO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Menitorix e denominazioni associate (vedere Allegato 1) polvere per soluzione iniettabile
Vaccino coniugato *Haemophilus* di tipo b e *Meningococco* gruppo C
[Vedere Allegato 1 – Da completare con i dati nazionali]
I.M.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad: {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 dose

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Menitorix e denominazioni associate (Vedere Allegato I) polvere e solvente per soluzione iniettabile

[Vedere Allegato 1 – Da completare con i dati nazionali]
vaccino coniugato *Haemophilus* tipo b e *Meningococco* gruppo C

Legga attentamente questo foglio prima che al bambino venga somministrato questo vaccino

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Menitorix e a che cosa serve
2. Prima di prendere Menitorix
3. Come prendere Menitorix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Menitorix
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È MENITORIX E A CHE COSA SERVE

Menitorix è un vaccino che può essere somministrato a bambini di età compresa tra i 2 mesi e i 2 anni per la prevenzione delle malattie infettive causate dai batteri *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Neisseria meningitidis* gruppo C (MenC). Il vaccino stimola l'organismo a produrre difese (anticorpi) contro questi batteri. Il vaccino non può provocare Hib e MenC.

- ***Haemophilus influenzae* tipo b (Hib):** i batteri Hib causano, gran parte delle volte, la meningite (infiammazione del rivestimento del cervello e del midollo spinale). Anche dopo la guarigione dalla meningite Hib, si possono verificare complicanze quali ritardo mentale, paralisi spastica, sordità o epilessia. L'infezione da Hib può anche causare un'infezione alla gola pericolosa per la vita, con forte gonfiore che può provocare soffocamento. Meno frequentemente questi batteri possono infettare altre parti del corpo, in particolare i polmoni (causando polmonite), le ossa e le articolazioni.
- ***Neisseria meningitidis* gruppo C (MenC):** come i batteri Hib, i batteri MenC causano, gran parte delle volte, la meningite. Possono anche provocare gravi infezioni del sangue e diffondersi in tutto l'organismo.

La vaccinazione è il modo migliore per proteggersi dalle malattie causate da questi batteri. Si ricorda, tuttavia, che nessun vaccino può fornire a tutti i vaccinati una protezione completa e duratura per tutta la vita. Inoltre, Menitorix può solo proteggere dalla meningite e da altre infezioni causate da *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e da *Neisseria meningitidis* gruppo C (MenC). Non può proteggere dalla meningite causata da altri batteri o virus, compresi altri tipi o gruppi di batteri *Haemophilus* o *Neisseria*.

2. PRIMA DI PRENDERE MENITORIX

Menitorix non deve essere somministrato:

- se il bambino ha avuto in precedenza una reazione allergica a Menitorix, ad un qualsiasi vaccino anti-Hib e MenC, al tossoide tetanico o ad uno qualsiasi degli eccipienti presenti nel vaccino (vedere paragrafo 6). I sintomi di una reazione allergica possono comprendere irritazione cutanea pruriginosa, respiro corto e gonfiore del viso o della lingua.
- se il bambino ha la febbre alta (38°C o più) o un'infezione grave. Di solito si aspetta che il bambino stia meglio prima di somministrare il vaccino. Un'infezione lieve come un raffreddore non dovrebbe costituire un problema ma ne parli prima al medico o all'infermiere.

Si ricordi che la prima dose di Menitorix non deve essere somministrata prima dei 2 mesi di età.

Faccia particolare attenzione con Menitorix

- se il bambino ha problemi di sanguinamento o presenta facilmente lividi.
- se il bambino prende medicinali o segue un trattamento che può avere effetti sul sistema immunitario. Anche se il bambino ha un'infezione da HIV o una qualsiasi altra malattia che può ridurre la sua immunità alle infezioni. Il bambino può ancora ricevere Menitorix se il medico o l'infermiere lo ritengono opportuno, ma il bambino può sviluppare una protezione contro infezioni da Hib e MenC non così efficace come quella degli altri bambini.
- se il bambino è nato prematuro (prima di 37 settimane). Menitorix può essere somministrato a partire dall'età di 2 mesi dopo la nascita, ma non è noto se la protezione contro Hib e MenC sarà efficace come quella dei bambini nati a termine.

Per 1-2 settimane dopo la dose di Menitorix, è possibile che gli esami dell'urina per la ricerca dell'infezione da Hib diano risultati sbagliati (falsi positivi).

Assunzione di Menitorix con altri medicinali

Informi il medico se il bambino sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica o ha recentemente ricevuto un qualsiasi altro vaccino.

Menitorix può essere somministrato contemporaneamente a vaccini per la protezione da difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, a vaccini coniugati contro il pneumococco e a vaccini combinati contro morbillo, parotite e rosolia (MMR). Ogni vaccino somministrato contemporaneamente a Menitorix, deve essere iniettato in una parte differente del corpo. Anche se Menitorix contiene il tossoide tetanico (tossina batterica inattivata), utilizzato per l'immunizzazione contro il tetano, è necessario che il bambino riceva comunque le vaccinazioni contro il tetano raccomandate per l'infanzia.

3. COME VIENE SOMMINISTRATO MENITORIX

Ciascuna dose di Menitorix consiste in una singola iniezione di mezzo millilitro (0,5 ml). L'infermiere o il medico somministrano Menitorix tramite un'iniezione nel muscolo (di solito nel muscolo della coscia ma nei bambini ai primi passi può essere iniettato nel braccio) e si assicurano che il vaccino non venga somministrato in una vena o sottocute.

Se Menitorix viene somministrato in bambini come prima vaccinazione contro Hib e MenC:

Il bambino riceverà tre dosi di Menitorix. La prima dose non deve essere somministrata prima dei 2 mesi di età e deve intercorrere un periodo di almeno quattro settimane tra le iniezioni.

Se Menitorix viene somministrato come vaccinazione di richiamo contro Hib e MenC

Dopo che il primo ciclo di vaccinazione contro Hib e MenC è stato completato, una dose di richiamo di Hib e MenC deve essere somministrata, di solito, durante il secondo anno di vita.

Menitorix può essere usato come richiamo in bambini che hanno ricevuto Menitorix in precedenza o in bambini che in precedenza hanno ricevuto altri vaccini contro queste malattie (compresi i bambini che hanno ricevuto due dosi di un vaccino MenC nelle prime fasi della loro vita).

Se il bambino riceve più Menitorix di quanto deve

È improbabile che il suo bambino riceva troppo vaccino o troppo poco in quanto ogni dose è fornita in un flaconcino separato e il vaccino viene somministrato dal medico o dall'infermiere. Se è preoccupato della dose o delle dosi che sono state somministrate, ne parli con il medico o l'infermiere.

Se il bambino salta una vaccinazione con Menitorix

Il medico o l'infermiere la avviseranno quando il bambino dovrà ricevere queste iniezioni. Se salta un appuntamento, è molto importante che prenda un nuovo appuntamento per il bambino in modo che riceva la dose mancante o le dosi mancanti il più presto possibile.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Menitorix può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gravi reazioni allergiche possono verificarsi con qualsiasi vaccino, ma sono molto rare e di solito vengono osservate in meno di 1 soggetto ogni 10.000 vaccinati. Può venire richiesto al bambino di rimanere in ambulatorio per un piccolo intervallo di tempo dopo la vaccinazione per verificare che non abbia una reazione allergica immediata. Informi subito il medico o l'infermiere se il bambino manifesta irritazione della pelle (che può essere in rilievo o nodosa), oppressione alla gola, gonfiore del viso o del collo, respiro affannoso. Altri possibili sintomi di una reazione allergica grave comprendono una caduta della pressione sanguigna e perdita di coscienza. È molto importante che il bambino riceva immediatamente assistenza medica per qualunque reazione allergica manifesti. Se i sintomi cominciano dopo che ha lasciato l'ambulatorio, deve avere assistenza medica il prima possibile (si rechi al più vicino pronto soccorso).

In studi clinici dove veniva somministrato Menitorix per la vaccinazione primaria contro Hib e MenC o come richiamo contro queste malattie, gli effetti collaterali che si sono verificati sono stati:

- ◆ **Molto comuni** (interessano più di 1 soggetto ogni 10 dosi di vaccino)
 - Dolore, arrossamento o gonfiore al sito di iniezione
 - Febbre (temperatura di 38°C o più)
 - Irritabilità
 - Perdita di appetito
 - Sonnolenza

- ◆ **Non comuni** (interessano meno di 1 soggetto ogni 100 ma più di 1 ogni 1.000 dosi di vaccino)
 - Pianto
 - Diarrea
 - Nausea
 - Sensazione di malessere generale
 - Febbre a 39°C o più

- ◆ **Rari** (interessano meno di 1 soggetto ogni 1.000 ma più di 1 ogni 10.000 dosi di vaccino)
 - Irritazione della pelle

Altri effetti collaterali che sono stati riportati molto raramente (in meno di 1 soggetto ogni 10.000 dosi di vaccino) nei giorni o nelle settimane dopo la vaccinazione con Menitorix includono:

Reazioni allergiche (esse si riconoscono da reazioni cutanee pruriginose alle mani e ai piedi, gonfiore agli occhi o al viso, difficoltà a respirare o a deglutire), gonfiore delle ghiandole, capogiri, convulsioni con febbre elevata, debolezza muscolare insolita, mal di testa.

Altri effetti collaterali sono stati riportati molto raramente (in meno di 1 caso ogni 10.000 dosi di vaccino) in bambini che hanno ricevuto altri vaccini MenC. Comprendono: collasso o shock, il bambino non risponde ai genitori per un periodo di tempo dopo la vaccinazione, svenimento, convulsioni in bambini che ne hanno già sofferto in passato, mancanza di sensibilità o sensibilità amplificata (per esempio dolore, formicolio o prurito al sito di iniezione), dolori alle articolazioni, macchie color porpora o placche sottopelle.

Questo vaccino non può causare infezioni da MenC o Hib. Se il bambino lamenta dolore al collo, rigidità del collo o non sopporta la luce (fotofobia), sonnolenza o confusione, macchie tipo lividi color rosso o porpora che non scompaiono premendole, deve contattare immediatamente il medico o un centro di pronto soccorso per escludere altre cause.

Se le è stato comunicato dal medico che il bambino soffre di sindrome nefrosica (una malattia dei reni che si può manifestare con gonfiore, in particolare attorno al viso e agli occhi, proteine nelle urine che le fanno apparire schiumose e/o aumento di peso) può capitare che a pochi mesi dalla vaccinazione questa condizione si presenti ancora. Informi il medico se nota sintomi simili nel bambino dopo la vaccinazione.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE MENITORIX

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Menitorix dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

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

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Menitorix

- I principi attivi sono:

polisaccaride <i>Haemophilus</i> di tipo b (poliribosilribitolo fosfato)	5 microgrammi
coniugato al tossoide tetanico come proteina carrier	12,5 microgrammi
polisaccaride <i>Neisseria meningitidis</i> sierogruppo C (ceppo C11)	5 microgrammi
coniugato al tossoide tetanico come proteina carrier	5 microgrammi

- Gli eccipienti sono:
 - Polvere: trometamolo, saccarosio
 - Solvente: cloruro di sodio, acqua per soluzione iniettabile.

Descrizione dell'aspetto di Menitorix e contenuto della confezione

Menitorix è fornito come una polvere bianca di vaccino Hib-MenC in un flaconcino di vetro, accompagnato da mezzo millilitro (0,5 ml) di solvente limpido incolore di cloruro di sodio in una

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, dovranno garantire che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio rispettino le seguenti condizioni:

al richiedente/titolare dell'AIC è richiesto l'impegno di presentare alle autorità nazionali competenti, ai fini della valutazione, i dati relativi alla persistenza anticorpale a lungo termine ottenuti dagli studi

attualmente in corso con *Menitorix*. In particolare, nell'ambito degli studi di richiamo 013 e 022 i soggetti trattati saranno monitorati ai fini della persistenza anticorpale come segue:

- oltre 4 anni di follow-up nel caso dei soggetti che hanno partecipato allo studio 013 negli studi 027, 028 e 029;
- 5 anni di follow-up nel caso dei soggetti che hanno partecipato agli studi 010/022 negli studi successivi 023, 024, 025 e 026.