

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, WNIOSKODAWCY, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE
POSIADAJĄCE POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Wielka Brytania	SmithKline Beecham PLC, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS Wielka Brytania		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	domięśniowe wstrzyknięcie	0,5 ml
Belgia	GlaxoSmithkline Biologicals S.A., 89 rue de l'Institut, B-1330 Rixensart, Belgia		Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	domięśniowe wstrzyknięcie	0,5 ml
Grecja		GlaxoSmithkline A.E.B.E. 266 Leof. Kifisias, 152 32 Halandri Grecja	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	domięśniowe wstrzyknięcie	0,5 ml
Irlandia		GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd. Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16 Irlandia	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	domięśniowe wstrzyknięcie	0,5 ml
Polska		SmithKline Beecham plc 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Wielka Brytania	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	domięśniowe wstrzyknięcie	0,5 ml
Hiszpania		GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 Tres Cantos, Madrid Hiszpania	Menitorix	5 µg Hib PRP + 12,5 µg TT + 5 µg MenC PSC + 5 µg TT	Proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	domięśniowe wstrzyknięcie	0,5 ml

* Hib PRP - fosforan poliribozorybitolu *Haemophilus influenzae* typ b
TT – toksoid tężcowy
MenC PSC - Polisacharyd *Neisseria meningitidis* grupy C

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WNIESIENIA POPRAWEK DO
CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I
ULOTKI DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU MENITORIX

Menitorix jest liofilizowanym preparatem szczepionki zawierającym 5 µg oczyszczonego polisacharydu otoczkowego *H. influenzae* typu b, fosforan poliribozylorybitolu (PRP) i 5 µg meningokokowego polisacharydu otoczkowego grupy C (PSC), oba bezpośrednio sprzężone z białkiem przenoszącym toksoid tężcowy (TT). Produkt ten stosuje się do czynnej immunizacji niemowląt w wieku od 2 miesięcy i dzieci do 2 roku życia w celu zapobiegania chorobom inwazyjnym wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) i *Neisseria meningitidis* z grupy C (MenC); podaje się go we wstrzyknięciach domięśniowych.

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie preparatu Menitorix do obrotu w procedurze wzajemnego uznania na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udzielonego przez Wielką Brytanię. Rozpoczęto procedurę arbitrażu z Wielką Brytanią jako państwem członkowskim referencyjnym (RMS) z powodu wątpliwości zgłoszonych przez zainteresowane państwa członkowskie – Grecję, Polskę i Hiszpanię, związanych z poważnymi kwestiami dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności oraz wskaźnikami ochrony immunologicznej; państwa te uznały przedstawioną dokumentację kliniczną za niewystarczającą do ustalenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa preparatu Menitorix, biorąc pod uwagę fakt, iż produkt ten ma być całkowicie nową, skoniugowaną, biwalentną szczepionką. W dniu 26 kwietnia 2007 r. kwestie te przekazano CHMP podczas procedury arbitrażu na podstawie artykułu 29 dyrektywy 2001/83/WE w obowiązującej wówczas wersji.

Po wstępnej ocenie CHMP uznał, że w warunkach badania przedstawione dane na temat bezpieczeństwa i immunogenności były odpowiednie do oceny stosunku ryzyka do korzyści dla stosowania preparatu Menitorix do szczepień początkowych i (lub) przypominających oraz że mogą one zostać wykorzystane do oceny prawdopodobnej ochrony zapewnianej przez szczepionkę. Rozmiar bazy danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badań klinicznych, jak również podobieństwo tej nowej szczepionki do produktów już zarejestrowanych były przyczynami, dla których można było zaakceptować przedstawioną bazę danych; zasadność takiego postępowania potwierdzał także fakt, iż dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na żadne nietypowe problemy. Jednak CHMP uznał, że istnieją wątpliwości dotyczące długookresowego utrzymywania się przeciwciał, adekwatności zbioru danych dotyczących bezpieczeństwa w świetle wytycznych CHMP dotyczących oceny klinicznej nowych szczepionek, a także wskazania do stosowania preparatu Menitorix, zarówno do szczepień początkowych, jak i przypominających. CHMP opracował listę nierozstrzygniętych kwestii, które powinny zostać rozwiązane przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny i zażądał, aby Grupa Robocza ds. Szczepionek (*Vaccine Working Party* – VWP) rozważyła te same kwestie nierozstrzygnięte. VWP rozpatrzyła nowe przedstawione dane wraz z danymi już przedstawionymi oraz uzgodniła, że dane na temat bezpieczeństwa i immunogenności są adekwatne i wystarczające do zatwierdzenia preparatu Menitorix. Dane te potwierdzają zasadność stosowania preparatu Menitorix do szczepień początkowych u niemowląt oraz do szczepień przypominających w drugim roku życia, jak też u małych dzieci, które wcześniej otrzymały szczepienie preparatem Menitorix lub innymi szczepionkami skoniugowanymi przeciwko Hib i MenC.

W celu omówienia implikacji dotyczących długookresowej ochrony przeciwko MenC w danych z okresu 18 miesięcy po szczepieniu przypominającym w badaniu 022, w szczególności u osób otrzymujących szczepienie początkowe preparatem Menitorix, wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny ocenił dostępne dane dotyczące miana przeciwciał i skuteczności szczepionki po podaniu pojedynczej dawki szczepionek zawierających jeden składnik w drugim roku życia. Dane z ChPL, literatury oraz dane wygenerowane w trakcie badań klinicznych, w połączeniu z niedawno zgromadzonymi danymi z nadzoru farmaceutycznego w Wielkiej Brytanii i Kanadzie, sugerują, że skuteczność szczepionki pozostaje wysoka u wcześniej nieszczepionych osób, które zostały zaszczepione pojedynczą dawką w drugim roku życia. Na podstawie miana SBA-MenC i miana SBA GMT uzyskanych w badaniach, jak też ze względu na skuteczność pojedynczej dawki jednoskładnikowych, skoniugowanych szczepionek przeciwko MenC u małych dzieci, które nie były

wcześniej szczepione, wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny uznał, że długookresowa skuteczność preparatu *Menitorix* będzie co najmniej tak samo dobra, o ile nie lepsza, jak obserwowana w tej grupie wiekowej w USA i Kanadzie. Trwające badanie dostarczy długookresowych danych SBA, a wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny zobowiązał się także do monitorowania utrzymywania się przeciwciał przez pięć lat w kolejnych badaniach 023, 024, 025 i 026, zgodnie z „Wytycznymi w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych w populacji pediatrycznej” (CPMP/ICH/2711/99). CHMP uznał, iż dane sugerują, że prawdopodobna długookresowa ochrona zapewniana przez preparat *Menitorix* nie powinna być przyczyną obaw przy podawaniu szczepień początkowych i przypominających lub szczepień przypominających u dzieci, które otrzymały wcześniej inne szczepionki skoniugowane przeciwko MenC. Co więcej, CHMP uznał, że dane dotyczące utrzymywania się mian SBA przez okres do 5 lat po szczepieniu przypominającym samym preparatem *Menitorix* nie pozwalają przewidywać bardziej długotrwałego działania ochronnego szczepienia, które można określić jedynie na podstawie ścisłej kontroli choroby; w związku z tym CHMP zgodził się z proponowaną zmienioną ChPL, która dokładnie i kompleksowo odzwierciedla obszerny zbiór zgromadzonych już danych na temat odporności zapewnianej przez tę szczepionkę.

W celu dodatkowego uzasadnienia adekwatności bazy danych dotyczących bezpieczeństwa u dzieci otrzymujących szczepienie początkowe i (lub) przypominające z zastosowaniem szczepionki *Menitorix*, wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny dostarczył dodatkowych danych z dwóch niedawno opisanych badań, powiększając bazę danych o dodatkowych 1131 pacjentów, którzy otrzymali łącznie 2992 dawki szczepionki *Menitorix*. Nowe liczby pacjentów wynoszą zatem 3293 niemowląt zaszczepionych preparatem *Menitorix* w szczepieniu początkowym lub przypominającym, a także 578 niemowląt zaszczepionych 1713 dawkami ściśle zbliżonych szczepionek przeciwko Hib-MenC. Częstość występowania niespodziewanych działań niepożądanych stopnia 3, które zostały uznane za związane ze szczepieniem początkowym lub przypominającym w uprzednio przedstawionych danych była bardzo niska i była podobna we wszystkich badanych grupach. Dwa nowe badania dostarczyły podobnych danych. Szczepionkę *Menitorix* stosuje się w Wielkiej Brytanii od września 2006 r. i do tej pory opracowano trzy 6-miesięczne raporty PSUR, przy korzystnie niskiej częstości zgłaszania i bez nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa, co umożliwiło wnioskodawcy/podmiotowi odpowiedzialnemu uznanie, że profil bezpieczeństwa jest w odpowiedni sposób przedstawiony w podstawowych informacjach na temat bezpieczeństwa. Jednak po kilku doniesieniach o podejrzewanych niepożądanych reakcjach na lek (ADR), uaktualniono punkt 4.8 ChPL dla szczepionki *Menitorix*. Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny uznał, że zakres całej bazy danych dotyczących bezpieczeństwa jest całkowicie zgodny z zaleceniami CHMP zawartymi w *Wytycznych w sprawie oceny klinicznej nowych szczepionek* i że jest ona wystarczająco obszerna, aby możliwa była identyfikacja zdarzeń niepożądanych występujących niezbyt często.

CHMP uznał, że przedstawione nowe dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują na to, że miejscowe i ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane (AE) zaobserwowane podczas badań klinicznych były zgodne z przewidywaniami pod względem typu i częstości dla szczepionek skoniugowanych zawierających polisacharyd i białko, jak też wykazują podobną reaktogenność na inne jednoskładnikowe szczepionki przeciwko MenC i Hib w różnych badaniach klinicznych. Dane porejestacyjne nie wniosły żadnych nowych obaw, a zadowalający profil bezpieczeństwa szczepionki został potwierdzony w danych dotyczących bezpieczeństwa przedstawionych w raporcie PSUR 3, dotyczącym zastosowania szczepionki *Menitorix* u około 0,6 miliona małych dzieci jako szczepienie przypominające przeciwko Hib i MenC w Wielkiej Brytanii. Dlatego też CHMP uznał, że rozmiar bazy danych dotyczących bezpieczeństwa był już zadowalający przed dostarczeniem danych z dodatkowych badań klinicznych oraz że przedstawione nowe informacje zapewniają, że dostępne dane znacznie wykraczają poza minimum sugerowane w wytycznych CHMP. Ogólnie rzecz biorąc, CHMP uznał, że baza danych dotyczących bezpieczeństwa jest wystarczająco obszerna, a jej treść jest zadowalająca, co pozwala stosować szczepionkę *Menitorix* do szczepień początkowych u niemowląt oraz do szczepień przypominających u dzieci w drugim roku życia, które wcześniej otrzymały szczepienie preparatem *Menitorix* lub innymi szczepionkami skoniugowanymi przeciwko Hib i MenC.

Wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dane dotyczące immunogenności wskazują na to, że szczepionka *Menitorix*, stosowana do szczepień początkowych i (lub) przypominających zgodnie z ChPL, będzie co najmniej tak samo skuteczna, jak

zarejestrowane szczepionki skoniugowane PRP-T i MenC. Szczepionkę *Menitorix* można stosować do szczepień przypominających u małych dzieci wcześniej zaszczepionych tą szczepionką lub innymi zarejestrowanymi szczepionkami skoniugowanymi przeciwko Hib i MenC. CHMP uznał, że w warunkach badania szczepionka *Menitorix* wywołuje wystarczającą odpowiedź immunologiczną na oba składniki koniugatu, aby zapewnić ochronę, co do której można oczekiwać, że będzie ona co najmniej tak samo skuteczna jak w przypadku zarejestrowanych preparatów porównawczych. Firma zaplanowała już ocenę długookresowego utrzymywania się przeciwciał, a w celu zakończenia tej procedury należy formalnie zobowiązać się do przedstawienia właściwym organom krajowym do oceny dane z dłuższej trwających okresów obserwacji w badaniach 010/022 i 013 w przewidywanych ramach czasowych.

Cała baza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodząca z badań klinicznych obejmuje obecnie 3293 niemowląt zaszczepionych preparatem *Menitorix* w szczepieniu początkowym lub przypominającym, a także 578 niemowląt zaszczepionych 1713 dawkami ściśle zbliżonych szczepionek przeciwko Hib-MenC, w związku z czym przekracza ona rozmiar sugerowany przez wytyczne CHMP dla rzeczywiście nowych szczepionek. Podobieństwo szczepionki *Menitorix* do produktów już zarejestrowanych, jak również fakt, iż dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa nie wskazują na żadne nietypowe problemy, stanowią podstawę do zaakceptowania przedstawionej bazy danych. Schematy zawierające szczepionkę *Menitorix* nie były bardziej reaktogenne niż schematy porównawcze, w których podawano taki sam całkowity zakres antygenów. Wreszcie, dane porejestacyjne z nadzoru farmaceutycznego w Wielkiej Brytanii są korzystne. Przedstawione dane dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności umożliwiają stwierdzenie, że stosunek ryzyka do korzyści dla stosowania szczepionki *Menitorix* do szczepień początkowych u niemowląt i (lub) szczepień przypominających w drugim roku życia jest korzystny. Najnowsze aktualizacje ChPL odzwierciedlają wszystkie dostępne do tej pory dane.

Zgodnie z powyższymi wnioskami, CHMP uznał, że szczepionka *Menitorix* (GSK Bio) jest akceptowalna do rejestracji.

Na podstawie:

- raportów oceniających sprawozdawcy i współsprawozdawcy,
- odpowiedzi wnioskodawcy/podmiotu odpowiedzialnego na pytania CHMP,
- dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu,

CHMP zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie szczepionki *Menitorix* do obrotu, z wniesieniem poprawek do odpowiednich punktów informacji o produkcie (PI) oraz pod warunkiem wypełnienia zobowiązań. Zmienione informacje o produkcie (charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta) są przedstawione w Aneksie II do Opinii. Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu są przedstawione w Aneksie IV.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Menitorix i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Szczepionka przeciw *Haemophilus* typ b i meningokokom grupy C, skoniugowana
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczepku krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po odtworzeniu, każda dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd <i>Haemophilus</i> typ b (fosforan poliribozorybitolu)	5 mikrogramów
związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym	12,5 mikrograma
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy C (szczip C11)	5 mikrogramów
związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym	5 mikrogramów

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Biały proszek i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czynne uodpornienie dzieci po ukończeniu 2. miesiąca życia do ukończenia 2 lat w celu zapobiegania chorobom inwazyjnym wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) i *Neisseria meningitidis* grupy C (MenC).

Patrz również punkt 4.4.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Szczepienie pierwotne u niemowląt po ukończeniu 2. miesiąca życia do ukończenia 12. miesiąca życia

Schemat szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek po 0,5 ml. Należy przestrzegać zachowywania odstępów co najmniej jednomiesięcznych pomiędzy poszczególnymi dawkami.

Nie ma danych dotyczących stosowania w schemacie szczepienia pierwotnego jednej lub dwóch dawek szczepionki Menitorix i użycia innych skoniugowanych szczepionek zawierających Hib i (lub) MenC jako pozostałych dawek. Niemowlęta, którym w szczepieniu pierwotnym, jako pierwszą dawkę podano Menitorix powinny otrzymać tę szczepionkę również jako drugą i trzecią dawkę.

Szczepienie uzupełniające:

Dzieciom, u których zastosowano szczepienie pierwotne, należy podać szczepienie uzupełniające zawierające Hib i MenC. U dzieci, które jako niemowlęta, otrzymały w cyklu szczepienia pierwotnego skojarzoną bezkomórkową szczepionkę przeciw krztuścowi zawierającą Hib, szczepienie uzupełniające Hib należy przeprowadzić przed ukończeniem 2. roku życia.

Pojedyncza (0,5 ml) dawka szczepionki Menitorix może być podana jako szczepienie uzupełniające u dzieci, które ukończyły 3-dawkowy cykl szczepienia pierwotnego wykonanego szczepionką Menitorix lub inną skoniugowaną szczepionką przeciwko Hib i MenC. Czas podania dawki uzupełniającej powinien być zgodny z obowiązującymi zaleceniami i zwykle należy ją podać powyżej 12. miesiąca życia, a przed ukończeniem 2 . roku życia.

Menitorix nie powinien być stosowny u dzieci w wieku powyżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki w tej grupie wiekowej.

Dane dotyczące długotrwałości utrzymywania się przeciwciał po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym szczepionką Menitorix nie są jeszcze dostępne (patrz punkt 5.1).

Menitorix podaje się wyłącznie domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną część uda. U dzieci w wieku od 12 do 24 miesięcy szczepionka może zostać podana w mięsień naramienny. (patrz także punkty 4.4 i 4.5)

Szczepionki Menitorix w żadnym wypadku nie wolno podawać donaczyniowo, śródskórnym lub podskórnym.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, w tym toksoid tężcowy, lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkty 2 i 6.1).

Reakcje nadwrażliwości po uprzednim podaniu szczepionki Menitorix.

Ostre, ciężkie choroby z gorączką. Łagodne zakażenie nie jest przeciwwskazaniem do podania szczepionki Menitorix.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tak jak w przypadku innych szczepionek do wstrzykiwania, należy zapewnić pacjentom możliwość odpowiedniego, natychmiastowego leczenia w przypadku wystąpienia po szczepieniu reakcji anafilaktycznych.

Szczepienie powinno być poprzedzone przeprowadzeniem dokładnego wywiadu lekarskiego (ze szczególnym uwzględnieniem poprzednich szczepień i działań niepożądanych, które mogły być nimi spowodowane) oraz badaniem lekarskim.

Szczepionka Menitorix powinna być ostrożnie stosowana u osób z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia. Nie ma danych dotyczących podskórnego podawania szczepionki Menitorix, dlatego też wpływ tej drogi podania na ewentualne wystąpienie objawów niepożądanych lub zmniejszenie skuteczności szczepienia jest nieznany.

Menitorix może jedynie chronić przed zakażeniami wywoływanymi przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) i *Neisseria meningitidis* grupy C (MenC). Należy pamiętać, że jak każda szczepionka, Menitorix może nie zapewnić całkowitej ochrony u wszystkich zaszczepionych osób.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Menitorix u dzieci w wieku od 12 do 24 miesięcy nie poddanych wcześniej szczepieniu pierwotnemu skoniugowaną szczepionką zawierającą Hib i MenC.

Nie ma danych dotyczących podawania szczepionki Menitorix pacjentom z zaburzeniami odporności. U osób z zaburzoną odpornością (z powodu stosowania leków immunosupresyjnych, w przypadku istnienia zaburzeń genetycznych, zakażenia HIV lub z innych przyczyn) może nie wystąpić ochronna odpowiedź immunologiczna przeciwko Hib i MenC. Pacjenci z niedoborem dopełniacza oraz pacjenci z czynnościowym lub anatomicznym wrodzonym brakiem śledziony mogą odpowiedzieć na szczepienie skoniugowaną szczepionką przeciwko Hib i MenC, jednak stopień ochrony nie jest znany.

Nie ma danych dotyczących stosowania szczepionki Menitorix u niemowląt przedwcześnie urodzonych. Stopień ochrony u tych niemowląt po zastosowaniu szczepionki jest nieznany.

Mimo, że po zastosowaniu innych skoniugowanych szczepionek przeciwko MenC, zgłaszano objawy typowe dla odczynu oponowego takie jak ból/szywność karku lub światłowstręt, nie stwierdzono, aby podanie skoniugowanych szczepionek przeciwko MenC było przyczyną zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Jakkolwiek należy zawsze brać pod uwagę możliwość współistniejącego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Zaszczepienie szczepionką Menitorix nie zastępuje rutynowego szczepienia przeciwko tężcowi.

Ponieważ polisacharydowy antygen otoczkowy Hib wydalaný jest z moczem, w ciągu 1-2 tygodni po szczepieniu u pacjentów może wystąpić dodatni wynik testu na obecność tego antygeny. Aby w tym okresie potwierdzić ewentualne występowanie zakażenia Hib należy wykonać inne testy diagnostyczne, nie oparte na oznaczaniu antygeny otoczkowego w moczu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Menitorix nie może być podawany z innymi szczepionkami w tej samej strzykawce.

Podczas jednoczesnego stosowania różnych szczepionek, należy podawać je zawsze w różne miejsca ciała.

Badania dotyczące jednoczesnego stosowania zarejestrowanych monowalentnych szczepionek przeciwko meningokokom grupy C ze skojarzonymi szczepionkami zawierającymi antygeny błonicy, tężca i acelularną komponentę krztuśca (z lub bez inaktywowanego wirusa polio, antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, lub skoniugowanego antygeny Hib [np. DTPa-HBV-IPV-Hib*]), wykazały niższą średnią geometryczną mian (GMT) przeciwciał (SBA – serum bactericidal antibody) w porównaniu z osobnym podaniem szczepionki lub jednoczesnym podaniem ze szczepionką zawierającą krztusiec pełnokomórkowy. Odsetek zaszczepionych, którzy osiągnęli miano przeciwciał (SBA) co najmniej 1:8 nie zmienił się. Obecnie nie wiadomo jak wyniki powyższych obserwacji mogą wpływać na czas trwania ochrony.

W badaniach klinicznych dotyczących szczepienia pierwotnego, szczepionka Menitorix była podawana w tym samym czasie (w przeciwległe uda) ze szczepionką DTPa-HBV-IPV. Odpowiedź na wszystkie podawane antygeny była satysfakcjonująca i porównywalna do osiągniętych w grupach kontrolnych, które otrzymywały DTPa-HBV-IPV-Hib* jednocześnie ze skoniugowaną szczepionką MenC (MenCC) lub DTPa-HBV-IPV* jednocześnie ze skoniugowaną szczepionką Hib bez składnika MenC. Odpowiedź immunologiczna na składniki Hib i MenC szczepionki Menitorix, oceniano w badaniach klinicznych dotyczących szczepienia pierwotnego, podczas, którego jednocześnie z szczepionką Menitorix stosowano szczepionkę DTPa-IPV* lub DTPa-HBV-IPV*.

W badaniu dotyczącym cyklu szczepienia pierwotnego szczepionkę badaną (zawierającą te same ilości skoniugowanego Hib i polisacharydu MenC co Menitorix) podawano z DTPa-HBV-IPV* i zarejestrowaną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom (trzy wstrzyknięcia w różne miejsca ciała). Odpowiedź na 7 serotypów pneumokokowych uzyskana w tym badaniu była porównywalna do odpowiedzi uzyskanej w grupie, która otrzymała DTPa-HBV-IPV* jednocześnie z Hib (skoniugowanym z toksoidem tężcowym) i zarejestrowaną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom.

Nie ma danych na temat jednoczesnego podawania Menitorixu oraz pełnokomórkowej szczepionki przeciw krztuścowi i doustnej przeciw polio. Nie oczekuje się jednak żadnej interakcji między tymi szczepionkami.

W badaniu klinicznym dotyczącym szczepienia uzupełniającego przeciwko Hib i MenC, Menitorix podawano jednocześnie (w przeciwległe uda) z pierwszą dawką szczepionki skojarzonej przeciwko

odrze, śwince i różyczce (MMR). Porównanie z dwiema grupami kontrolnymi, które otrzymywały albo Menitorix albo MMR wykazało, że jednocześnie podanie szczepionek nie wpłynęło na uzyskaną odpowiedź immunologiczną na antygeny zawarte w obu szczepionkach. Patrz punkty 4.8 i 5.1.

*szczepionki skojarzone firmy GlaxoSmithKline

4.6 Ciąża i laktacja

Szczepionka Menitorix nie jest przeznaczona do stosowania u osób dorosłych. Nie ma informacji na temat bezpieczeństwa stosowania szczepionki w okresie ciąży i karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

- **Badania kliniczne**

W badaniach klinicznych Menitorix podawano jako 3-dawkowy cykl szczepienia pierwotnego (N=1171) oraz jako jednodawkowe szczepienie uzupełniające (N=991). Kiedy Menitorix podawany był jako 3-dawkowe szczepienie pierwotne, jednocześnie podawano także DTPa-HBV-IPV* (N=796) lub DTPa-IPV* (N=375).

Działania niepożądane podczas tych badań najczęściej były zgłaszane w ciągu 48 godzin po szczepieniu.

W dwóch badaniach klinicznych (N=578) Menitorix podawany był w tym samym czasie co szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR). W jednym z tych badań częstość działań niepożądanych występujących u dzieci (N=102), które otrzymały Menitorix w tym samym czasie co MMR* była podobna do występującej w grupach otrzymujących osobno MMR (N=91) lub Menitorix (N=104). (Patrz punkty 4.5 i 5.1)

Działania niepożądane uznane za co najmniej możliwie związane ze szczepieniem podzielono według częstości ich występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$),

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione według malejącego stopnia ciężkości.

Zaburzenia psychiczne:

bardzo często: rozdrażnienie

niezbyt często: płaczliwość

Zaburzenia układu nerwowego:

bardzo często: senność

Zaburzenia żołądka i jelit:

bardzo często: utrata apetytu

niezbyt często: biegunka, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

niezbyt często: atopowe zapalenie skóry

rzadko: wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

bardzo często: gorączka (mierzona w odbycie $\geq 38^{\circ}\text{C}$), obrzęk, ból, zaczerwienienie

często: odczyn w miejscu podania

niezbyt często: gorączka (mierzona w odbycie $> 39,5^{\circ}\text{C}$), złe samopoczucie

- Monitorowanie działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu

Następujące działania niepożądane były zgłaszane po podaniu szczepionki Menitorix:

Reakcje alergiczne (w tym pokrzywka i reakcje anafilaktyczne), limfadenopatia, zawroty głowy, drgawki gorączkowe, obniżenie napięcia mięśniowego, ból głowy.

- Inne możliwe reakcje miejscowe:

Poniższe objawy nie były zgłaszane w związku z podaniem szczepionki Menitorix, natomiast bardzo rzadko występowały podczas rutynowego stosowania zarejestrowanych, skoniugowanych szczepionek meningokokowych grupy C:

Ciężkie reakcje skórne, zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotensyjny – hiporeaktywny), omdlenia, drgawki u pacjentów ze zdiagnozowanymi wcześniej stanami drgawkowymi, osłabienie czucia skórno, parestezje, nawrót zespołu nerczycowego, bóle stawów, wybroczyny i (lub) plamica.

*szczepionki skojarzone firmy GlaxoSmithKline

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki bakteryjne, kod ATC: J07AG53

Schemat szczepienia pierwotnego

W badaniach klinicznych oceniano poziom przeciwciał miesiąc po drugiej dawce i po ukończeniu 3-dawkowego schematu szczepienia pierwotnego szczepionką Menitorix (podawanej jednocześnie ze szczepionkami DTPa-HBV-IPV lub DTPa-IPV) stosowanej w wieku 2, 3, 4 miesięcy lub 2, 4, 6 miesięcy u 814 niemowląt.

Odsetek pacjentów z mianami przeciwciał $\geq$ wartości odcięcia miesiąc po szczepieniu pierwotnym szczepionką Menitorix podawanej jednocześnie z DTPa-IPV* lub DTPa-HBV-IPV przedstawione są w tabelach poniżej:

Przeciwciała		2-3-4 miesiąc życia	
		Po 2 dawkach N=93	Po 3 dawkach N=330†
Anty-PRP	$\geq 0,15$ mikrograma/ml	96,8%	100,0%
	≥ 1 mikrogram/ml	76,3%	97,3%
	GMC (mikrogram/ml)	3,40	11,18
	$\geq 1:8$	100,0%	98,8%

rSBA-MenC	$\geq 1:32$	98,9%	97,9%
	$\geq 1:128$	98,9%	92,4%
	GMT	679,6	685,5

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

% = odsetek pacjentów z mianami równymi lub większymi od wartości odcięcia

PRP = fosforan poliribozorybitolu

rSBA-MenC = przeciwciała przeciw meningokokowemu polisacharydowi C w surowicy (z użyciem króliczego dopełniacza)

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężeń lub mian przeciwciał

† = pacjenci ≤ 18 tygodnia życia w chwili podania trzeciej dawki szczepionki Menitorix

Przeciwciała		2-4-6 miesiąc życia	
		Po 2 dawkach N=111	Po 3 dawkach N=111
Anty-PRP	$\geq 0,15$ mikrograma/ml	96,4%	100,0%
	≥ 1 mikrogram/ml	74,8%	97,3%
	GMC (mikrogram/ml)	3,26	12,84
rSBA-MenC	$\geq 1:8$	100,0%	100,0%
	$\geq 1:32$	100,0%	100,0%
	$\geq 1:128$	96,4%	99,1%
	GMT	847,2	2467,1

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

% = odsetek pacjentów z mianami równymi lub większymi od wartości odcięcia

PRP = fosforan poliribozorybitolu

rSBA-MenC = przeciwciała bakteriobójcze przeciw meningokokowemu polisacharydowi C w surowicy (z użyciem króliczego dopełniacza)

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężeń lub mian przeciwciał

Utrzymywanie się przeciwciał dla Hib oceniano w trzech badaniach klinicznych (N=217), w których stężenia przeciwciał anty-PRP $\geq 0,15$ mikrograma/ml odnotowano u 98,2% pacjentów w wieku od 11. do 18. miesiąca życia tj. od 7 do 14 miesięcy po ukończeniu 3-dawkowego szczepienia pierwotnego szczepionką Menitorix.

W trzech badaniach klinicznych (N=209), miano SBA-MenC $\geq 1/8$ odnotowano u 92,3% pacjentów w wieku od 11. do 18. miesiąca życia tj. od 7 do 14 miesięcy po ukończeniu 3-dawkowego szczepienia pierwotnego szczepionką Menitorix. Wszyscy pacjenci uzyskali odpowiedź immunologiczną po podaniu dawki 10 μ g nieskoniugowanej, meningokokowej szczepionki polisacharydowej grupy C z trzydziestotrzykrotnym wzrostem miana SBA. Wskazuje to na obecność pamięci immunologicznej wytworzonej po pierwotnym szczepieniu szczepionką Menitorix.

Szczepienie uzupełniające

Odsetek pacjentów z mianami przeciwciał $\geq$ wartości odcięcia miesiąc po szczepieniu uzupełniającym tylko szczepionką Menitorix lub po jednoczesnym stosowaniu z DTPa-HBV-IPV* przedstawione są w tabeli poniżej:

	Historia szczepienia pierwotnego		
	3 dawki szczepionki Menitorix* N=123	2 dawki szczepionki NeisVac-C** N=167	3 dawki szczepionki Meningitec** lub Menjugate** N=96
Przeciwciała anty-PRP			
$\geq 0,15$	100,0%	100,0%	100,0%

mikrograma/ml			
≥ 1 mikrogram/ml	100,0%	98,8%	99,0%
GMC (mikrogram/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	4172,5	11 710,5	685,0

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

PRP = fosforan poliribozorybitolu

rSBA-MenC = przeciwciała bakteriobójcze przeciw meningokokowemu polisacharydowi C w surowicy (z użyciem króliczego dopełniacza)

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężenia lub mian przeciwciał

% = odsetek pacjentów z mianami równymi lub większymi od wartości odcięcia

* = jednoczesne stosowanie ze szczepionką DTPa-HBV-IPV

** = jednoczesne stosowanie ze szczepionką zawierającą DTPa-Hib-TT

Odsetek pacjentów z mianami przeciwciał ≥ wartości odcięcia miesiąc po szczepieniu uzupełniającym szczepionką Menitorix podawanej jednocześnie ze szczepionką odra-świnka-różyczka (MMR)* przedstawione są w tabeli poniżej:

	Historia szczepienia pierwotnego		
	3 dawki szczepionki Menitorix* N=349	3 dawki szczepionki Meningitec + Pediacel N=115	3 dawki szczepionki Meningitec** lub Menjugate** N=96
Przeciwciała anty-PRP			
≥ 0,15 mikrograma/ml	100%	100%	100%
≥ 1 mikrogram/ml	100%	100%	97,9%
GMC (mikrogram/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	2193,7	447,9	670,2

N = liczba pacjentów z dostępnymi wynikami

PRP = fosforan poliribozorybitolu

rSBA-MenC = przeciwciała bakteriobójcze przeciw meningokokowemu polisacharydowi C w surowicy (z użyciem króliczego dopełniacza)

GMC lub GMT = średnia geometryczna stężenia lub mian przeciwciał

% = odsetek pacjentów z mianami równymi lub większymi od wartości odcięcia

* = jednoczesne stosowanie ze szczepionką DTPa-IPV

** = jednoczesne stosowanie ze szczepionką zawierającą DTPa-Hib-TT

Poziomy przeciwciał badano 18 miesięcy po podaniu dzieciom w wieku 14 miesięcy dawki uzupełniającej szczepionki Menitorix, u których uprzednio zastosowano, jako szczepienie pierwotne, Menitorix w wieku 2, 4, 6 miesięcy lub NeisVac-C w wieku 2, 4 miesięcy (oraz szczepionkę zawierającą DTPa/Hib w wieku 2, 4, 6 miesięcy). Miano przeciwciał SBA-MenC oznaczono u 177

badanych dzieci, natomiast poziomy przeciwciał anty-PRP u 178 badanych. W sumie u 92,7% ze 177 dzieci stwierdzono miano przeciwciał SBA-MenC na poziomie co najmniej 1:8, a u 99,4% ze 178 dzieci stężenie przeciwciał anty-PRP wynosiło co najmniej 0,15 µg/ml. W grupie dzieci, które otrzymały Menitorix jako szczepienie pierwotne i uzupełniające 49 z 56 (87,5%) szczepionych osiągnęło miano przeciwciał SBA-MenC na poziomie co najmniej 1:8, natomiast u 56 z 56 (100%) osób stężenie przeciwciał anty-PRP wynosiło co najmniej 0,15 µg/ml. W grupie dzieci, którym jako szczepienie pierwotne podano NeisVac-C 115 ze 121 (95%) szczepionych osiągnęło miano przeciwciał SBA-MenC na poziomie co najmniej 1:8, natomiast u 121 z 122 (99,2%) osób stężenie przeciwciał anty-PRP wynosiło co najmniej 0,15 µg/ml. Nie ma istotnej różnicy pomiędzy obiema grupami w odsetku osób z mianem SBA-MenC na poziomie co najmniej 1:8 oraz ze stężeniem przeciwciał anty-PRP wynoszącym co najmniej 0,15 µg/ml.

Ocena skuteczności szczepionki w programie szczepień ochronnych rutynowo realizowanym w Wielkiej Brytanii (stosowano różne ilości trzech skoniugowanych szczepionek meningokowych grupy C) w okresie od końca 1999 roku do marca 2004, wykazała konieczność stosowania szczepienia uzupełniającego po 3-dawkowym szczepieniu pierwotnym (trzy dawki podawane w wieku 2, 3 i 4 miesięcy). Skuteczność szczepienia w populacji dzieci w ciągu roku od ukończenia szczepienia pierwotnego oceniono na 93% (95% przedział ufności 67-99%). Jednakże w ponad rok po ukończeniu szczepienia pierwotnego zaobserwowano zmniejszenie ochrony. Ocena skuteczności oparta na ograniczonej liczbie przypadków uzyskanych do chwili obecnej wskazuje, że u dzieci, które zostały zaszczepione tylko jedną dawką szczepionki na przełomie pierwszego i drugiego roku życia, poziom ochrony także może ulegać zmniejszeniu. Skuteczność we wszystkich innych grupach (do ukończenia 18 lat), które przyjęły pojedynczą dawkę kształtowała się, do tej pory, na poziomie 90% lub więcej w przeciągu jednego roku lub dłużej po szczepieniu.

* szczepionka skojarzona firmy GlaxoSmithKline

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ocena właściwości farmakokinetycznych szczepionek nie jest wymagana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i podaniu wielokrotnym nie wykazują występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Trometamol

Sacharoza

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności,

6.3 Okres ważności

3 lata

Po odtworzeniu szczepionka powinna zostać podana niezwłocznie lub może być przechowywana w lodówce (2°C - 8°C). Jeżeli nie zostanie zużyta w ciągu 24 godzin, należy ją zniszczyć.

Z danych doświadczalnych wynika, że odtworzona szczepionka może być przechowywana do 24 godzin w temperaturze pokojowej (25°C). Jeżeli w tym czasie nie zostanie zużyta, należy ją zniszczyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce (ze szkła typu I) z butylowym korkiem, rozpuszczalnik (0,5 ml) w ampułko-strzykawce (ze szkła typu I) z butylową zatyczką tłoka, z osobnymi igłami lub bez igieł w następujących opakowaniach:

- opakowanie zawierające 1 fiolkę z proszkiem i 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem z 2 osobnymi igłami lub bez igieł dołączonych do opakowania;
- opakowanie zawierające 10 fiolek z proszkiem i 10 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem z 20 osobnymi igłami lub bez igieł dołączonych do opakowania.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed podaniem, odtworzoną szczepionkę należy obejrzeć w celu wykrycia obecności jakichkolwiek obcych cząsteczek i (lub) nieprawidłowego wyglądu. W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, szczepionkę należy zniszczyć.

Szczepionkę należy przygotować poprzez dodanie całego rozpuszczalnika z ampułko-strzykawki do fiolki z proszkiem. Po dodaniu rozpuszczalnika, mieszaninę należy wstrząsać do momentu całkowitego rozpuszczenia się proszku.

Odtworzona szczepionka jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem. Należy podać całą zawartość fiolki.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Menitorix i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw haemophilus typ b i meningokom grupy C, skoniugowana
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Po odtworzeniu, 1 dawka (0,5 ml) zawiera:

Polisacharyd Haemophilus typ b (fosforan poliribozorybitolu)	5 mikrogramów
związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym	12,5 mikrograma
Polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> grupy C (szczep C11)	5 mikrogramów
związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym	5 mikrogramów

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek:

Trometamol
Sacharoza

Rozpuszczalnik:

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka: Proszek
1 ampułko-strzykawka: Rozpuszczalnik
1 dawka (0,5 ml)

1 fiolka: Proszek
1 ampułko-strzykawka: Rozpuszczalnik
2 igły
1 dawka (0,5 ml)

10 fiolek: Proszek
10 ampułko-strzykawek: Rozpuszczalnik
10 x 1 dawka (0,5 ml)

10 fiolek: Proszek
10 ampułko-strzykawek: Rozpuszczalnik
20 igieł
10 x 1 dawka (0,5 ml)

5. SPOSÓB I DROGA (I) PODANIA

Do podawania domięśniowego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Przed użyciem wstrząsnąć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie podawać dożylnie.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER (Y) POZWOLENIA (Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH AMPULKO-STRZYKAWKA
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA
--

Menitorix i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

1 dawka (0,5 ml)

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
FIOLKA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (I) PODANIA

Menitorix i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Szczepionka przeciw haemophilus typ b i meningokokom grupy C, skoniugowana
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 dawka

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Menitorix i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Szczepionka przeciw *Haemophilus* typ b i meningokokom grupy C, skoniugowana

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem szczepionki.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Szczepionka ta została przepisana ściśle określoneemu dziecku. Nie należy jej przekazywać innym.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest szczepionka Menitorix i w jakim celu się ją stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem szczepionki Menitorix
3. Jak stosować szczepionkę Menitorix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać szczepionkę Menitorix
6. Inne informacje

1. CO TO JEST SZCZEPIONKA MENITORIX I W JAKIM CELU SIĘ JĄ STOSUJE

Menitorix jest szczepionką, która może być stosowana u dzieci po ukończeniu 2. miesiąca życia do ukończenia 2 lat w celu zapobiegania chorobom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) i *Neisseria meningitidis* grupy C (MenC). Szczepionka powoduje powstawanie w organizmie własnej odporności (przeciwciał) przeciwko wymienionym bakteriom. Nie może wywołać chorób spowodowanych przez Hib i MenC.

- ***Haemophilus influenzae* typ b (Hib):** Zakażenie bakterią Hib najczęściej prowadzi do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (stanu zapalnego powłok okrywających mózg i rdzeń kręgowy). Konsekwencją przebytej choroby może być opóźnienie rozwoju umysłowego, porażenie spastyczne, głuchota lub padaczka. Zakażenie Hib może także prowadzić do zagrażającego życiu zapalenia gardła z silnym obrzękiem, co może spowodować duszenie się. Rzadziej dochodzi do zakażenia innych części ciała, szczególnie płuc (w konsekwencji do zapalenia płuc), kości i stawów.
- ***Neisseria meningitidis* grupy C (MenC):** Podobnie jak w przypadku Hib, zakażenie MenC najczęściej prowadzi do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. MenC może także powodować ciężkie zakażenie krwi i tą drogą rozprzestrzeniać się po całym ciele.

Szczepienie jest najlepszym sposobem zapobiegania chorobom wywoływanym przez te bakterie. Należy jednak pamiętać, że żadna szczepionka, może nie zapewnić całkowitej, trwającej przez całe życie ochrony u wszystkich zaszczepionych osób. Jak również, że Menitorix może jedynie chronić przed zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych oraz innymi zakażeniami wywoływanymi przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) i *Neisseria meningitidis* grupy C (MenC). Nie chroni natomiast przed zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych spowodowanym przez inne bakterie i wirusy, w tym inne typy i grupy bakterii *Haemophilus* i *Neisseria*.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM SZCZEPIONKI MENITORIX

Kiedy nie stosować szczepionki Menitorix:

- jeśli u dziecka kiedykolwiek przedtem wystąpiła reakcja alergiczna (uczuleniowa) na Menitorix, na jakąkolwiek szczepionkę przeciw Hib lub MenC, na toksoid tężca albo na którykolwiek inny składnik wchodzący w skład tej szczepionki (patrz punkt 6). Objawy uczulenia mogą obejmować: swędzącą wysypkę skórą, trudności w oddychaniu i obrzęk twarzy lub języka.
- jeśli dziecko ma wysoką gorączkę (38°C lub powyżej) lub ciężkie zakażenie. Zwykle należy poczekać z podaniem szczepionki aż u dziecka nastąpi poprawa stanu zdrowia. Łagodne zakażenie, takie jak np. przeziębienie, nie powinno być przeciwwskazaniem do szczepienia, ale najpierw należy o tym powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce.

Należy pamiętać, że pierwsza dawka szczepionki nie powinna być podana przed ukończeniem przez dziecko drugiego miesiąca życia.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując szczepionkę Menitorix:

- jeśli u dziecka występują krwawienia lub łatwo dochodzi u niego do powstawania siniaków.
- jeśli u dziecka są stosowane leki lub inny rodzaj leczenia, które mogą mieć wpływ na układ immunologiczny (odpornościowy). Także, gdy u dziecka występuje zakażenie HIV lub inne choroby, które mogą zaburzać jego odporność na zakażenia. W tych przypadkach szczepionka Menitorix może być podana, jeśli tak zaleci lekarz, ale u dziecka może nie wystąpić tak dobra ochrona przeciwko zakażeniom wywoływanym przez Hib i MenC jak u innych dzieci.
- jeśli dziecko urodziło się jako wcześniak (przed 37 tygodniem ciąży). Szczepionka Menitorix może być podana dziecku po ukończeniu 2 miesięcy życia, ale nie wiadomo czy uzyskana ochrona przeciwko Hib i MenC będzie u niego tak dobra jak u dzieci urodzonych o czasie.

W ciągu pierwszych 1 do 2 tygodni po podaniu szczepionki Menitorix mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki w badaniu moczu wykrywającym zakażenie Hib.

Stosowanie szczepionki Menitorix z innymi lekami lub szczepionkami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio przez dziecko lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz o szczepionkach otrzymanych ostatnio przez dziecko.

Menitorix może być podawany w tym samym czasie co szczepionki przeznaczone do zapobiegania jednej lub większej liczbie z wymienionych chorób: błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wirusowemu zapaleniu wątroby typu b, oraz w tym samym czasie co skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom i szczepionka skojarzona przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR). Szczepionki stosowane w tym samym czasie, co Menitorix zostaną podane w osobnym wstrzyknięciu, w inne miejsce ciała.

Mimo, że Menitorix zawiera toksoid tężcowy (pozbawioną aktywności toksynę bakteryjną), który jest stosowany w celu uodparniania pacjentów przeciwko tężcowi, jest konieczne, aby dziecko otrzymało pełne szczepienie przeciwko tężcowi zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

3. JAK STOSOWAĆ SZCZEPIONKĘ MENITORIX

Każda dawka szczepionki Menitorix jest podawana jako pojedyncze wstrzyknięcie (0,5 ml). Lekarz lub pielęgniarka podadzą Menitorix jako zastrzyk domięśniowy (zwykle w mięsień uda, ale u starszych dzieci, w wieku od 12 do 24 miesięcy, szczepionka może być podana w mięsień ramienia) i zadbają o to żeby szczepionka nie została wstrzyknięta dożylnie, śródskórnym ani podskórnym.

Jeżeli Menitorix jest stosowany u niemowląt jako pierwsze szczepienie przeciw Hib i MenC:

Dziecko otrzyma trzy dawki szczepionki. Pierwsza dawka nie powinna być podana przed ukończeniem 2. miesiąca życia, a odstępy pomiędzy dawkami powinny wynosić, co najmniej cztery tygodnie.

Jeżeli Menitorix jest stosowany jako szczepienie uzupełniające przeciw Hib i MenC:

Po zakończeniu pierwszego cyklu szczepień przeciw Hib i MenC, należy podać dawkę uzupełniającą Hib i MenC, zwykle w drugim roku życia.

Menitorix może być zastosowany jako szczepienie uzupełniające u dzieci, które wcześniej otrzymały Menitorix oraz u dzieci zaszczepionych uprzednio innymi szczepionkami przeciwko Hib i MenC (w tym dzieci, którym podano dwie dawki szczepionki przeciw MenC na wczesnym etapie życia).

Zastosowanie większej niż zalecana dawki szczepionki Menitorix

Jest mało prawdopodobne, aby dziecko otrzymało za dużą lub zbyt małą dawkę szczepionki, ponieważ każda dawka jest dostarczana w osobnej fiolce, a szczepionka jest podawana przez lekarza lub pielęgniarkę. W razie wątpliwości dotyczących zastosowanej dawki lub dawek, należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki.

Pominięcie zastosowania kolejnej dawki szczepionki Menitorix

Lekarz lub pielęgniarka poinformują, kiedy należy zgłosić się z dzieckiem na szczepienia. W przypadku przeoczenia terminu wizyty, należy skontaktować się z lekarzem i umówić kolejną wizytę, aby dziecko jak najszybciej otrzymało niezbędną dawkę lub dawki szczepionki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, szczepionka Menitorix może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

Ciężkie reakcje uczuleniowe mogą wystąpić po podaniu każdej szczepionki, ale są one bardzo rzadkie i zwykle obserwuje się je rzadziej niż u 1 na 10 000 zaszczepionych osób. Może być konieczne, aby dziecko pozostało w przychodni lub punkcie szczepień przez pewien czas po szczepieniu, aby upewnić się czy nie wystąpiła natychmiastowa reakcja alergiczna. Jeśli u dziecka pojawi się wysypka (która może być wypukła, wyczuwalna powyżej poziomu skóry lub grudkowata), utrudnione przełykanie, obrzęk twarzy lub szyi, trudności w oddychaniu, należy natychmiast zawiadomić lekarza lub pielęgniarkę. Innymi objawami ciężkiej reakcji uczuleniowej mogą być spadek ciśnienia krwi i utrata przytomności. Dziecko, u którego wystąpiły objawy ciężkiej reakcji uczuleniowej, powinno być poddane natychmiastowemu leczeniu. Jeśli objawy te pojawią się już po opuszczeniu przychodni lub punktu szczepień, należy jak najszybciej uzyskać pomoc lekarską (udać do najbliższego punktu gdzie pomoc taka może być udzielona np. na pogotowie lub do szpitala).

W badaniach klinicznych, które dotyczyły podania pierwszych dawek szczepionki Menitorix w celu uzyskania ochrony przed zakażeniem Hib i MenC jak i szczepienia uzupełniającego wzmacniającego ochronę przed tymi chorobami, po szczepieniu odnotowano następujące działania niepożądane:

- ◆ **Bardzo często (częściej niż 1 na 10 dawek szczepionki):**
 - Ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
 - Gorączka (temperatura 38°C lub powyżej)
 - Rozdrażnienie
 - Utrata apetytu
 - Senność
- ◆ **Niezbyt często (rzadziej niż 1 na 100 dawek szczepionki, ale częściej niż 1 na 1 000 dawek szczepionki):**
 - Płaczliwość

- Biegunka
 - Wymioty
 - Złe samopoczucie
 - Gorączka (39,5°C lub powyżej)
- ♦ **Rzadko (rzadziej niż 1 na 1000 dawek szczepionki, ale częściej niż 1 na 10 000 dawek szczepionki)**
- Wysypka

Inne działania niepożądane, które obserwowano bardzo rzadko (rzadziej niż 1 na 10 000 dawek szczepionki) w ciągu dni lub tygodni po podaniu szczepionki Menitorix obejmowały:

Reakcje alergiczne (mogące objawiać się swędzącą wysypką na rękach i stopach, obrzękiem okolicy oczu i twarzy, trudnościami w oddychaniu i przełykaniu), powiększenie węzłów chłonnych, zawroty głowy, drgawki (napady drgawek) związane z gorączką, nietypowa wiotkość mięśni, ból głowy.

Działania niepożądane, które odnotowywano bardzo rzadko (rzadziej niż 1 na 10 000 dawek szczepionki) u dzieci po podaniu innych szczepionek zawierających MenC obejmują: zapasć lub wstrząs, brak reakcji na bodźce przez jakiś czas po szczepieniu, omdlenie, drgawki u dzieci, które miały je wcześniej, utrata czucia lub wzmożone odczuwanie (np. ból, uczucie klucia i pieczenia lub świąd w miejscu wstrzyknięcia), ból stawów lub szkarłatne plamy lub wybroczyny na skórze.

Szczepionka Menitorix nie może wywołać zakażenia Hib i MenC. Jeśli u dziecka wystąpi ból karku, sztywność karku lub światłowstręt (fotofobia), senność lub splątanie (dezorientacja) albo czerwone lub purpurowe plamy przypominające siniaki, które nie znikają pod naciskiem, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pogotowiem, aby wykluczyć inne przyczyny.

Jeśli u dziecka uprzednio stwierdzono zespół nerczycowy (chorobę nerek, która może się objawiać obrzękiem, szczególnie wokół twarzy i oczu, obecnością białka w moczu, co powoduje jego pienienie się, i (lub) zwiększeniem masy ciała), istnieje zwiększone prawdopodobieństwo nawrotu tej choroby w ciągu kilku miesięcy po szczepieniu. Jeśli po szczepieniu u dziecka zaobserwowane zostaną podobne objawy, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ SZCZEPIONKĘ MENITORIX

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować szczepionki Menitorix po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera szczepionka Menitorix

- Substancjami czynnymi szczepionki są

- Inne składniki szczepionki to:
Proszek: trometamol, sacharoza
Rozpuszczalnik: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań

Po odtworzeniu szczepionka powinna zostać podana niezwłocznie lub może być przechowywana w lodówce (2°C - 8°C). Jeżeli nie zostanie zużyta w ciągu 24 godzin, należy ją zniszczyć.

Z danych doświadczalnych wynika, że odtworzona szczepionka może być przechowywana do 24 godzin w temperaturze pokojowej (25°C). Jeżeli w tym czasie nie zostanie zużyta, należy ją zniszczyć.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

ANEKS IV

WARUNKI WYDANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Właściwe organy krajowe, koordynowane przez referencyjne państwo członkowskie, zapewnią, aby podmioty odpowiedzialne spełniły następujące warunki:

wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny musi zobowiązać się do przedstawienia do oceny właściwym organom krajowym wyników długookresowych danych dotyczących utrzymywania się przeciwciał z trwających badań szczepionki *Menitorix*, tj. uczestnicy badań szczepień przypominających 013 i 022 są obserwowani pod kątem utrzymywania się przeciwciał w następujący sposób:

- ponad 4 lata obserwacji uczestników badania 013 w badaniach 027, 028 i 029;
- pięć lat obserwacji z badania 010/022 w kolejnych badaniach 023, 024, 025 i 026.